UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA

TESIS DOCTORAL

Uso de cocaína o estimulantes de tipo anfetamínico y riesgo de crisis convulsivas o de enfermedad cerebrovascular. Revisiones sistemáticas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Blanca Iciar Indave Ruiz

DIRECTORES

Gregorio Barrio Anta
Enrique Regidor Poyatos
Luis Sordo del Castillo

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA

TESIS DOCTORAL

Uso de cocaína o estimulantes de tipo anfetamínico y riesgo de crisis convulsivas o de enfermedad cerebrovascular.

Revisiones sistemáticas.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

Blanca Iciar Indave Ruiz

DIRECTORES:
Dr. Gregorio Barrio Anta
Dr. Enrique Regidor Poyatos
Dr. Luis Sordo del Castillo

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA

Uso de cocaína o estimulantes de tipo anfetamínico y riesgo de crisis convulsivas o de enfermedad cerebrovascular.

Revisiones sistemáticas.

Blanca Iciar Indave Ruiz

Madrid, 2017

D. ENRIQUE REGIDOR POYATOS, D. LUIS SORDO DEL CASTILLO, ambos profesores del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia de la UCM y D. GREGORIO BARRIO ANTA científico titular OPIS de la Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III.

HACEN CONSTAR: Que, como directores del trabajo de investigación presentado por Doña BLANCA ICIAR INDAVE RUIZ , bajo el título "USO DE COCAÍNA O ESTIMULANTES DE TIPO ANFETAMÍNICO Y RIESGO DE CRISIS CONVULSIVAS O DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. REVISIONES SISTEMÁTICAS ", se realiza una apreciable actualización del tema, plantea unos objetivos adecuados al problema, los resultados son concretos y se ajustan a las conclusiones. Por todo lo anterior consideramos que reúne los requisitos de calidad para poder ser defendido como Tesis Doctoral.

Y, para que así conste, firmamos el presente en Madrid, a 4 de abril de 2.017

D.ENRIQUE REGIDOR POYATOS D.LUIS SORDO DEL CASTILLO D.GREGORIO BARRIO ANTA

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a:

El contrato de formación en investigación «Río Hortega» para profesionales sanitarios en el Centro Nacional de Epidemiología (CD10/00128).

El contrato postdoctoral «Sara Borrell» para profesionales sanitarios en el Centro Nacional de Epidemiología (CM14/00012).

La Red de Trastornos Adictivos (RTA) (RD12/0028/0018).

Plan Nacional Sobre Drogas e Instituto de Salud Carlos III (PNSD 2011/059 y EPY-02009).

The Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Principal Research Fellowship (#1041742).

A mi pequeña familia, Ana y Martín.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no habría visto la luz si no fuese por el apoyo que he recibido de manera directa o indirecta de personas que se encuentran en mi vida y es por eso mi deseo agradecer a toda(o)s ella(o)s su colaboración.

En primer lugar deseo agradecer a mi director de tesis Luis Sordo su dedicación y paciencia. Así como el esfuerzo invertido en guiarme por el mundo de la investigación y en la realización de este trabajo. Además le doy las gracias por enseñarme y por compartir la pasión por este campo, y gracias por haber aceptado el rol de tutor.

En segundo lugar agradecer enormemente a María José Bravo todo su apoyo, así como el haber confiado en mí y haber compartido conmigo su conocimiento y experiencia. Ha sido una verdadera mentora y un excelente ejemplo a seguir.

Agradecer también a mis otros dos directores de tesis. A Gregorio Barrio por estar siempre dispuesto a brindarme su apoyo, por su paciencia y por su ayuda, tanto técnica como personal. Y a Enrique Regidor por sus valiosas aportaciones para la elaboración de esta tesis.

También a Luis de la Fuente por sus consejos y su apoyo.

Finalmente haciendo gala de mi parte alemana, menos expresiva pero no por ello menos agradecida, me gustaría agradecer también a las siguientes personas:

A todos los coautores de los artículos de esta tesis por su participación en cada una de las revisiones.

A María José Belza por mostrarme el camino.

A David Carrión por su ayuda con la farmacología y sus definiciones.

A las documentalistas de la Escuela Nacional de Sanidad, por su ayuda en cada una de las búsquedas necesarias para estas revisiones.

A mis compañeros del ISCIII por crear un ambiente laboral tan agradable y propicio. Especialmente a Mónica, por estar siempre dispuesta a ayudarme y a Gemma, por estar siempre dispuesta a escucharme.

A mis compañeros del EMCDDA por mostrarme el "European Point of View", especialmente a Silke Vitt y Dagmar Hedrich por su ayuda técnica y por recordarme mis raíces alemanas. También a Marica Ferri por todas las oportunidades que me brindó.

A los mosqueteros del hospital por apoyarme siempre en mis sueños y proyecciones de futuro.

A todos los voluntarios de Energy Control por compartir mi entusiasmo por este campo, y muy especialmente al Dr.X por ayudarme a descubrir mi vocación y a Roi por ayudarme a cuestionar siempre todo.

A las polluelas, Ana y Desiré, porque sin vosotras no funcionaría.

A Silvia Falcó, porque fue su ayuda profesional la que me permitió llegar hasta aquí.

A mi padre, José Ignacio, y a Alicia, por responder cuando se lo pedí. Y a mi Madre, Ana Rosa, porque sin ti jamás habría llegado aquí.

Y finalmente a Martín, por soportarme y apoyarme sin poner jamás trabas ni condiciones, además de haberme ayudado cada vez que lo he necesitado. Este logro también es tuyo.

Y a ti, cocorita, que trajiste esta tesis bajo el brazo.

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Introducción

Los psicoestimulantes son un grupo de sustancias neurofarmacológicamente muy similares cuyo uso se encuentra muy extendido en todo el mundo. En este trabajo nos centramos en el uso de Cocaína y Estimulantes de Tipo Anfetamínico, que son los de consumo más frecuente y causantes desde los años 70 verdaderas epidemias de consumo problemático, conquistando regiones enteras y subgrupos de población. En los últimos años su consumo ha experimentado un importante aumento contribuyendo de manera significativa a la carga global de enfermedades y representa un reto para la salud pública en varias zonas del mundo. No se trata solo del incremento en el consumo de sustancias ilegales, determinadas variedades de estimulantes tipo anfetamínico son medicamentos recetables, lo cual comporta nuevas implicaciones. Entre las complicaciones médicas con las que se relaciona su uso, destacan las complicaciones neurológicas agudas, en concreto las crisis convulsivas y las enfermedades cerebrovasculares. No obstante, la mayoría de las publicaciones científicas que se refieren a la asociación entre el consumo de psicoestimulantes y la aparición de enfermedades cerebrovasculares o crisis convulsivas, se basan en evidencia procedente de estudios con diseños metodológicos poco adecuados o de muy baja calidad. Existen tantos estudios que se limitan a describir casos o series de casos como escasez de otros con metodologías adecuadas para establecer relaciones de causalidad. Por ese motivo es necesario conocer el estado de la situación de las complicaciones neurológicas agudas en relación al uso de psicoestimulantes siguiendo una metodología sistemática que permita llegar a conclusiones sobre el estado de la cuestión y poder marcar el camino para futuras investigaciones.

Objetivos

En este trabajo se pretende compilar, revisar y resumir la evidencia científica disponible sobre la relación entre el uso de psicoestimulantes y la ocurrencia de complicaciones neurológicas agudas. Concretamente evaluar la evidencia científica disponible para las siguientes tres asociaciones:

1. En estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas.

2. En estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

3. En estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el consumo de ETA y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

Métodos

Para responder a los objetivos planteados se realizaron tres revisiones sistemáticas de la literatura científica con el fin de identificar y resumir la evidencia científica disponible hasta los años 2014-2016. Estas revisiones dieron como fruto las siguientes tres publicaciones:

1. La relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas: una revisión sistemática. (A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures.)

2. Consumo de cocaína y riesgo de enfermedad cerebrovascular: una revisión sistemática. (Cocaine use and risk of stroke: a systematic review.)

3. Uso de estimulantes tipo anfetamínico y riesgo de enfermedad cerebrovascular: una revisión sistemática. (Risk of stroke in prescription and other amphetamine-type stimulants use: A systematic review.)

Para cada una de las revisiones se exploraron las bases de datos referenciales habitualmente utilizadas en revisiones relacionadas con el campo de las drogodependencias: MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, ISI WOK, Lilacs e Ibecs. Se combinaron descriptores propios de cada base de datos como Mesh y Emtree con términos en texto libre utilizando conectores como “AND” y “OR” para formar cadenas de búsqueda adaptadas a nuestras revisiones. Se incluyeron todos los artículos científicos originales en

castellano, inglés, francés y alemán siguiendo criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Dos investigadores independientes extrajeron los resultados de los artículos incluidos siguiendo las recomendaciones de la declaración "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology" (STROBE), elaborando tablas específicas para esa extracción. Finalmente se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizando un instrumento desarrollado ad hoc: el "ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE". Debido a la heterogeneidad de los estudios seleccionados en cada una de las revisiones, se descartó la posibilidad de realizar Metaanálisis de los resultados y se procedió a realizar la síntesis cualitativa de los mismos.

Resultados

En referencia a la posible relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de convulsiones, el artículo con mejor nivel de evidencia encontrado, un único estudio de casos y controles (que investigaba la asociación del uso de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas), no halló evidencia de que exista una asociación. Los resultados del resto de artículos seleccionados señalan que pudiera existir esta relación, pero sus resultados son heterogéneos y sus metodologías insuficientes para determinar causalidad.

En referencia a las enfermedades cerebrovasculares y su posible relación con el consumo de cocaína, cuatro de los siete estudios de casos y controles, y uno de los dos estudios transversales seleccionados hallaron relación entre el consumo de cocaína y los accidentes cerebrovasculares. Así, la magnitud de la relación encontrada en estos estudios osciló entre una OR (ajustada) de 13,9 y 2,33, describiéndose riesgo tanto para la enfermedad isquémica como la hemorrágica.

Finalmente, también la tercera revisión sistemática encontró evidencia de asociación al estudiar el uso de estimulantes de tipo anfetamínico y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular, aunque de los cuatro estudios de cohortes y ocho estudios de casos y controles seleccionados, once se centraran en el uso prescrito o de venta libre de estos estimulantes. Los usuarios actuales de estimulantes de tipo

anfetamínico mostraron un riesgo elevado de enfermedad cerebrovascular isquémica en dos estudios de cohortes (aRR: 1,6; IC del 95%: 1,1-2,4 y 3,4: IC del 95%: 1,1-10,6). Y otro estudio de cohortes observó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en antiguos usuarios comparado con personas que no consumieron estas sustancias (aRR: 2,3: IC del 95%: 1,3-4,1).

En todas las revisiones se detectó un elevado riesgo de sesgo en la mayoría de los artículos seleccionados, con una importante presencia de sesgos de selección e información, así como un control inadecuado o insuficiente de potenciales factores de confusión.

Discusión

Los resultados de esta tesis demuestran que para ninguna de las asociaciones estudiadas existe un cuerpo de evidencia convincente, si bien sí permiten intuir la existencia de una relación de causalidad entre el consumo de psicoestimulantes (cocaína y/o de tipo anfetamínico) y las enfermedades cerebrovasculares, aunque no la magnitud de la misma. Nuestro trabajo pone de manifiesto que se requiere investigar más, pero fundamentalmente mejor estas relaciones aplicando metodologías más adecuadas y de mayor calidad. Bajo condiciones óptimas de tiempo y recursos, se recomienda realizar un estudio con diseño de cohorte mixto anidado en una cohorte grande en curso. No obstante, alternativamente se podría aplicar un diseño de casos cruzados, ya que nos permite describir la asociación con un considerable menor esfuerzo económico y organizativo. Se trata de una opción con limitaciones y que aporta menos información y de menor calidad que los estudios de cohorte, pero es una opción más realista para explorar la asociación entre complicaciones neurológicas agudas y el uso de psicoestimulantes. Y más allá de los diseños empleados, han de tenerse en cuenta las múltiples peculiaridades y fuentes de sesgos que los estudios centrados en sustancias adictivas y/o ilegales comportan.

Conclusiones

La asociación entre complicaciones neurológicas agudas y uso de psicoestimulantes es plausible biológicamente, pero la evidencia existente es débil. Se precisan estudios con mayor calidad metodológica para generar evidencia más sólida.

A pesar de la abundancia de publicaciones sobre la asociación entre uso de cocaína y crisis convulsivas, no se dispone de suficiente evidencia publicada que confirme esta asociación.

Existe una débil evidencia de un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular asociado al uso de cocaína, por lo que se requiere confirmación mediante estudios con diseño y metodología adecuados que consideren además los diferentes subtipos de enfermedad cerebrovascular.

Existe un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular hemorrágica asociada al uso de ciertos estimulantes de tipo anfetamínico, pero hay que investigar un posible efecto de género, considerar otros subtipos de enfermedad cerebrovascular y confirmar que existe un efecto de clase de los estimulantes de tipo anfetamínico en la etiología de enfermedad cerebrovascular.

Existe una ausencia de estudios que se centren específicamente en la relación entre el uso recreativo o instrumental de psicoestimulantes y la ocurrencia de complicaciones neurológicas agudas, y consideren posibles confusores o modificadores del efecto como el estilo de vida y las pautas de consumo (frecuencia, dosis y duración del consumo, vía de administración)

Al estudiar la asociación entre psicoestimulantes y riesgo de enfermedad cerebrovascular, los resultados deberían desagregarse para los diferentes subtipos de enfermedad cerebrovascular, en los que pueden estar implicados diferentes mecanismos etiológicos.

ABSTRACT

Introduction

Psychostimulants are a group of neuropharmacologically similar substances widely used across the world. In this work we focus on the use of Cocaine and Amphetamine-type Stimulants, which are the types most frequently used and the cause of important problem drug use epidemics since the 1970s. In recent years, its consumption has experienced a significant increase, spreading throughout entire regions and subgroups of population, contributing to a large extent to the global burden of diseases and representing a challenge for public health in several areas of the world. However this is not only about the consumption of illegal substances, some amphetamine-type stimulants are prescription drugs or performance enhancers, with all the new implications that this represents. Most of the medical literature that links psychostimulant use to the occurrence of acute neurological complications such as seizures and strokes, are based on evidence from poor quality studies with inadequate methodologies. Thus, there are many studies that limit their scope to the description of cases or series of cases but an important shortage of studies with an adequate methodology to establish causal relationships. For this reason it is necessary to describe the current situation of acute neurological complications in relation to the use of psychostimulants and to summarize the existing scientific evidence with a systematic approach in order to reach conclusions and to show the way for future investigations.

Objectives

This piece of work aims to compile, review and summarize the available scientific evidence on the relationship between psychostimulant use and the occurrence of acute neurological complications. More precisely, we aim to evaluate scientific evidence for the following three associations:

1. In Clinical-epidemiological studies on the relationship between cocaine use and the occurrence of seizures.

2. In Clinical-epidemiological studies on the relationship between cocaine use and the occurrence of cerebrovascular disease.

3. In Clinical-epidemiological studies on the relationship between amphetamine tyoe stimulant use and the occurrence of cerebrovascular disease.

Methods

To achieve these goals three systematic reviews of the scientific literature have been performed in order to identify and summarize the available scientific evidence until 2014-2016. These reviews resulted in the following publications:

1. A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures.

2. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review.

3. Risk of stroke in prescription and other amphetamine-type stimulants use: A systematic review.

We designed tailored search strings for each review and applied those to the most commonly used databases in the field of drug use and addiction: MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, ISI WOK, Lilacs and Ibecs. Search strings contained keywords and database-specific terms (MeSH headings, EMTREE terms and exploded terms). All original scientific articles in Spanish, English, French and German were included following previously defined inclusion and exclusion criteria. Two independent researchers extracted the results of the included articles following the recommendations of the “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE) Statement. Specific tables were created for the extraction of results. Finally, the methodological quality of the included studies was evaluated using an ad hoc developed instrument: "The ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE". Due to the heterogeneity of the selected studies, the possibility of carrying out a meta-analysis of the results was discarded in each review

and a qualitative synthesis was performed.

Results

Regarding the possible relationship between cocaine use and the occurrence of seizures, the study with the best level of evidence found was a single case-control study, which found no evidence of an association. The results of the other selected articles showed a possible relationship, but their results are heterogeneous and their methodologies insufficient to determine causality.

Concerning stroke and its possible association with cocaine use, four of the seven case-control studies and one of the two cross-sectional studies, found evidence for an association between cocaine use and stroke. The (adjusted) ORs ranged from 13.9 to 2.33, and the studies reported a higher risk for both ischemic and hemorrhagic stroke. The third systematic review found evidence of an association between the use of amphetamine-type stimulants and the occurrence of stroke, although eleven of the selected studies (four cohort and eight case-control studies) focused on prescribed or over-the-counter use of these stimulants. Current users of amphetamine-type stimulants showed a higher risk of ischemic stroke in two of the cohort studies (aRR: 1.6; 95% CI: 1.1-2.4 and 3.4: 95% CI: 1.1-10.6), and former users an increased risk of haemorrhagic stroke in another cohort study (aRR: 2.3: 95% CI: 1.3-4.1).

A high risk of bias was detected in all three reviews, with the presence of selection and information biases in most selected articles, as well as inadequate or insufficient control of potential confounders.

Discussion

The results of this work show that there is a lack of a convincing body of evidence for all the studied associations. However, they do allow us to sense the existence (but not the magnitude) of causal relationships between the use of psychostimulants (cocaine and/or amphetamine type stimulants) and stroke. Our work shows the need for further investigation of these relationships, applying more appropriate methods and looking after the methodological quality of the research. Under optimal conditions, a mixed cohort design nested in an ongoing large cohort study is recommended.

However, a case-cross over design could be an acceptable alternative, as it allows to the description of associations with a considerably smaller economic and organizational effort. This design has important limitations; it provides less information and of lower quality than cohort studies, but represents probably a more realistic option for the study of the association between acute neurological complications and the use of psychostimulants. Furthermore, beyond the type of design used, it's important to consider all the peculiarities and potential bias sources that addiction studies are exposed to.

Conclusions

The association between acute neurological complications and the use of psychostimulants is biologically plausible, but the existing evidence is weak. Studies with higher methodological quality are needed to generate more solid evidence.

There is not enough published evidence to confirm the association between cocaine use and seizures, despite the important number of available articles on this association.

There is some weak evidence of an increased risk of stroke associated with cocaine use, but confirmation is required through studies with an appropriate design and proper methodology that consider in their analysis different stroke subtypes.

There is evidence of an increased risk of hemorrhagic stroke associated with the use of certain amphetamine-type stimulants, but further research is needed to clarify a potential gender effect, to confirm the existence of a class effect in the etiology of amphetamine-type stimulants and stroke and to study differences regarding stroke subtypes.

There is a lack of studies focusing on the investigation of recreational or instrumental use of psychostimulants and the occurrence of acute neurological complications. Research that considers potential confounders or possible effect modifiers such as lifestyle and drug use patterns (frequency, dose and duration of drug use, administration routes) is needed.

In future research the results need to be disaggregated considering the different subtypes of stroke, since different etiological mechanisms may be involved in their occurrence.

INDICE

Índice

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La cocaína y los estimulantes de tipo anfetamínicos: formas de presentación, vías de consumo y aspectos farmacológicos.

Estimulantes o psicoanalépticos son el grupo de sustancias que producen un incremento de la actividad del Sistema Nervioso Central aumentando los niveles de actividad motriz y cognitiva, reforzando la vigilia, el estado de alerta y la atención. Estas sustancias se pueden clasificar de diversas maneras, según si consideramos su uso, sus efectos sobre el cuerpo humano o su estado legal. Una clasificación clásica es la propuesta por Chalout (1) basada en los efectos de la sustancia sobre el sistema nervioso central. En ella considera un grupo de estimulantes menores incluyendo la Nicotina (Tabaco) y las Xantinas (Cafeína, teofilina, etc.), y otro grupo de estimulantes mayores que incluye la Cocaína, las Anfetaminas y sus derivados.

Estos estimulantes mayores, a pesar de ser estructuralmente diferentes, producen efectos similares y son neurofarmacológicamente muy parecidos. En este trabajo nos centramos en estos estimulantes, estudiando por un lado la Cocaína y por otro el grupo de Estimulantes de Tipo Anfetamínico (ETA).

1.1.1 Cocaína

1.1.1.1 Formas de presentación y vías de consumo

La cocaína es el principal alcaloide de las hojas de la planta Erithroxylum coca, cultivada fundamentalmente en América el Sur (Colombia, Perú y Bolivia) y en menor medida en países asiáticos o africanos. Desde mediados del siglo XIX se conocen métodos que permiten extraer diferentes formas del alcaloide, como el sulfato de cocaína, el clorhidrato de cocaína, el crack o la cocaína base (2).

El sulfato de cocaína se obtiene macerando hojas de coca trituradas durante varios días en agua y queroseno y añadiendo ácido sulfúrico. La mezcla obtenida se filtra y se le añade cal o amoníaco, dejando secar hasta obtener la “pasta base”, “pasta de coca” o “basuco” (3).

La forma más consumida en la mayoría de países desarrollados es el clorhidrato de cocaína, que recibe en los ambientes de consumo nombres como “farlopa”, “perico”, “nieve”, “coca”, “polvo blanco”, etc. Se obtiene diluyendo la “pasta base” en acetona o éter y agregando ácido clorhídrico. La sal resultante tiene forma de polvo cristalino blanco o color crema y es tanto hidrosoluble, como liposoluble. Esta forma es poco estable a temperaturas altas y se quema antes de volatilizarse (4).

Otra forma de presentación frecuente es el “crack”, que se obtiene calentando el clorhidrato de cocaína en una solución básica (generalmente amoníaco o bicarbonato sódico) y disolviendo el precipitado resultante en éter. Debe su nombre al sonido que se produce cuando la sustancia se calienta, aunque adquiere diferentes denominaciones según el lugar: “crack” en Estados Unidos, “gekookte coke” (cocaína cocinada) en Holanda (5), “caillou” en Francia, “casca” o “pedra” en Brasil, etc. Suele tener una pureza baja presentando muchos aditivos procedentes del proceso de elaboración. Puede aparecer en forma de gránulos blancos o como trozos parecidos al mármol, que se deshacen en polvo al apretarlo entre los dedos.

La “base libre” o “freebase“, al igual que el crack, se obtienen a partir del clorhidrato de cocaína. La base libre suele obtenerse calentando el clorhidrato de cocaína con un solvente volátil (generalmente éter) a alta temperatura, proceso durante el cual se eliminan además casi todos los aditivos e impurezas. El resultado es un producto de muy alta pureza (hasta 95%), cristalino, liposoluble, poco hidrosoluble, volátil a baja temperatura y termoestable.

Esta variabilidad en las formas de presentación determina las vías de administración de la cocaína:

Oral. Consumo de hojas frescas de la planta de coca y propio de los países productores. La cantidad de principio activo ingerido de esta forma es mínimo, por lo que ésta vía resulta muy poco eficiente (6). Este tipo de consumo se mantiene en los países andinos, probablemente por el contexto sociocultural en el que se inserta.

Nasal, naso-alveolar o esnifada. Consumo en polvo generalmente de clorhidrato de cocaína, ya que al ser liposoluble la mucosa nasal permite su rápida absorción hacia el torrente sanguíneo. Para esto se suele colocar el polvo una superficie lisa y esnifarla a través de un tubo o "turulo", paja o un billete. Es considerada la forma de uso más frecuente en la mayoría de países.

Vía pulmonar o fumada. Es la más frecuente para el consumo de pasta de coca, de base libre o de "crack", aunque también se ha descrito el consumo de clorhidrato por vía fumada pese a que se inactiva al calentar (7-9). La pasta de coca se fuma en cigarrillos en países productores de cocaína, generalmente junto con cannabis o tabaco. Su consumo ocasiona importantes complicaciones tóxicas debido a los residuos de plomo que quedan en la "pasta base" procedentes de los disolventes utilizados en el proceso de elaboración (3). La base libre (infrecuente en Europa) y el crack (más frecuente en Europa) se pueden fumar en cigarrillos, en papel de aluminio o "plata", o en pipa. La técnica de fumar en papel de aluminio se suele denominar "chasing cocaine" (cazar cocaína) debido a que consiste en calentar la cocaína base en el papel de aluminio y seguir la gota de líquido que se forma con una paja o un canuto para poder inhalar la sustancia a medida que se vaporiza. La técnica de fumar cocaína en pipa se denomina en inglés "basing cocaine" (basear cocaína) para la que se utilizan todo tipo de pipas; rellenas de agua o licor para enfriar el vapor, fabricadas artesanalmente con latas de refresco, botellas, vasos o tubos (9).

Vía inyectada. Forma de consumo de clorhidrato de cocaína o crack (7-9) relativamente frecuente que requiere de una acidificación previa, utilizando generalmente ácido cítrico o zumo de limón. La base libre también es apta para el consumo intravenoso, pero su consumo por esta vía es muy poco frecuente.

El uso por vía inyectada y fumada adquirió carácter epidémico en algunas regiones del mundo en períodos de este siglo y finales del siglo pasado. Otras vías de administración como la tópica, rectal y la genital son anecdóticas.

Independientemente de la vía de administración y la forma de presentación, es frecuente que la cocaína se administre mezclada o concomitantemente con otras sustancias (policonsumo), siendo frecuente el uso simultaneo de alcohol, cannabis, heroína u otros sedantes o estimulantes (incluidos los de prescripción médica) (10). Algunas de estas sustancias son mezcladas en la misma dosis y por la misma vía, como por ejemplo pequeñas cantidades de heroína con cocaína, a lo que se le denomina "Speedball" o "Manchar". Se considera que los consumidores realizan esta mezcla para controlar las complicaciones del abuso continuado de cocaína a través de las acciones farmacológicas de los opiáceos. Otras veces añaden heroína base para darle color marrón a la mezcla y facilitar el consumo en papel de plata, que resulta muy difícil con el crack solo debido a que es muy volátil e incoloro (5). Finalmente, en ocasiones la metabolización simultánea en el organismo de varias sustancias puede producir nuevas sustancias como el cocaetileno que producen diferentes efectos (11).

1.1.1.2 Contexto legal, precio y pureza

El consumo recreativo de estas formas de cocaína se ha popularizado en países de Europa y Estados Unidos durante la segunda mitad del siglo XX, pese a que su producción, distribución y venta se encuentran restringidas desde 1961 por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (12). El mercado

ilegal de la cocaína en el mundo se mueve a través de diversas rutas que transportan la sustancia desde los países productores, localizados principalmente en América Latina, hasta los países en los que se concentran los consumidores, principalmente EEUU y Europa (13). Recientemente se ha incrementado la disponibilidad de esta sustancia en otras regiones del mundo como Asia, Oceanía y África, esta última con un importante rol en el tráfico desde América del sur a Europa (13;14). Además se considera desde hace unos años internet un mercado emergente para sustancias psicoactivas, entre estas la cocaína (15) que podría conllevar un aumento del consumo en ciertas áreas geográficas pese a que el área mundial utilizada para el cultivo de cocaína permanece igual desde el 2011 (13;14).

Tanto la pureza de la cocaína como su precio influyen en las consecuencias derivadas de su consumo (16) (Tabla 1) y se encuentran estrechamente relacionadas con su producción y tráfico. La pureza de la cocaína consumida depende en gran medida de la eficacia de los laboratorios clandestinos que extraen los alcaloides, habitualmente dotados con pocos medios y capaces de extraer menos del 80% de principio activo. Además es muy habitual que tanto en origen como en destino se adultere o "corte" la cocaína, bien con sustancias con un efecto estimulante similar al de la cocaína como anfetaminas en polvo o cafeína (15), o bien con sustancias con diferente o sin actividad farmacológica (15;17). La calidad del clorhidrato de cocaína que finalmente llega a los consumidores varía muchísimo, estimando algunas fuentes que más de la mitad de lo que consumen los usuarios como cocaína no es tal (16). La pureza en muestras de cocaína decomisadas en EEUU entre 2007 y 2011, descendió una media del 12% (del 64 al 52%) (18) y datos del EMCDDA indican que la cocaína consumida en Europa presenta una pureza de entre el 22-60% (28.3-48.1) (15). Todos estos factores modifican los precios, registrándose los más bajos en los principales países productores de la hoja de coca (Perú, Bolivia y Colombia) y los más altos fuera de América del Sur y el Caribe, en países como Arabia Saudí, Pakistán y la Federación Rusa (13). Los adulterantes que se encuentran con mayor frecuencia son los anestésicos locales, algunos azúcares, la cafeína, la fenacetina y en los últimos años el levamisol (16;19) (Tabla 1).

Tabla 1: Adulterantes habituales de la cocaína y sus efectos sobre la salud.

	Adulterante	Uso legal	Razón de uso como adulterante	Riesgos para la Salud Pública	Consecuencias para la salud de su uso
Cocaína	Lidocaína	Anestésicoocal	Efecto anestésico similar a la cocaína pero más intenso, dando la impresión de que se trata de cocaína de alta calidad.	-Incluso a bajas dosis pueden aparecer efectos adversos CV y del SNC -A altas dosis existe riesgo de sobredosis -Incrementa la toxicidad de la cocaína	Trastornos SNC Nauseas Vómitos Mareos Temblores Convulsiones
	Hidroxizina	Sedante, ansiolítico, utilizado como antihistamínico	Desconocido, pero se considera que posiblemente se utilice en los pasos finales de la producción de cocaína.	-Uso conjunto con sedantes puede causar pérdida de conocimiento -Raros casos de sobredosis presentan problemas del SNC	Mareos Somnolencia Trastornos GI Tinitus Cefaleas
	Fenacetina	Analgésico	Propiedades analgésicas y características físicas similares a la cocaína	El uso farmacéutico de fenacetina está prohibido en muchos países por estar asociado con fallo renal y sospecha de carcinogénesis	Nefropatía por analgésicos Anemia hemofílica Metahemoglobulinemia Cáncer de riñón y vejiga
	Levamisol	Antiparasitario (utilizado para tratar infecciones por helmintos)	En investigación. Parece ser metabolizado dando lugar a metabolitos que intensifican el efecto estimulante de la cocaína	-En general ya no se utiliza en humanos, pero aún disponible como fármaco veterinario -Altamente tóxico	Fiebre Agranulocitosis

CV: Cardiovascular; GI: Gastro-intestinal; SNC: Sistema Nervioso Central

Fuente: Adaptada de Cole et al., Centre for Public Health, Liverpool John Moores University. 2010 (16)

1.1.1.3 Farmacocinética y farmacodinamia

La variabilidad en las formas de presentación de la cocaína determina tanto las vías de administración como su farmacodinamia e influye tanto en el desarrollo de la dependencia (20) como en la aparición de complicaciones.

Aunque los efectos fisiológicos pueden ser similares por cualquier vía, el consumo intravenoso o pulmonar suele producir efectos más rápidos, más intensos y de menor duración (21). Por estas vías los efectos se asocian con mayor frecuencia al consumo intensivo o compulsivo (9;22), a un mayor efecto de refuerzo (23) e incluso a un mayor nivel de dependencia que el consumo intranasal (23-28). No obstante,

algunos autores señalan que esta última observación se relaciona en realidad con la dosis o cantidad consumida y que el efecto desaparece cuando se ajusta por esta variable (4;20).

Absorción de la cocaína:

La cocaína se absorbe rápidamente por cualquier vía. Tiene una vida media de aproximadamente una hora. Tanto la cantidad relativa de cocaína que se absorbe a nivel sistémico como el tiempo de inicio de la acción dependen fundamentalmente de la vía de administración (Tabla 2). La absorción por la mucosa nasal o a través del tracto digestivo es mucho más lenta, que la que se produce después de fumar o administrar cocaína por vía intravenosa (29). Y aunque existe una variabilidad individual muy grande en la farmacocinética de la cocaína, se describen intervalos de 30 a 120 minutos con una media de 60 minutos después de la administración nasal u oral para alcanzar picos plasmáticos. La biodisponibilidad por ésta vía es de un 30-40%, algo menor y más variable para la vía fumada (10- 20%). Las concentraciones máximas venosas y arteriales varían enormemente, dependiendo de las dosis, la pureza, las vías de administración y la frecuencia de las inyecciones Se suelen encontrar entre 50 a 2000 ng/ml o más, para un rango de dosis de cocaína de 0.2 a 3 o 4 mg/Kg.

Distribución de la cocaína:

La cocaína se une en un 90% a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por todo el organismo, siendo mayor para el consumo fumado y menor para el esnifado. La cocaína atraviesa las membranas celulares y la barrera hematoencefálica de forma rápida y eficaz, detectándose niveles de cocaína efectivos en el cerebro en 30 segundos cuando es esnifada o administrada por vía intravenosa, y en sólo 5 segundos si es fumada (30).

Metabolismo de la cocaína:

La cocaína es rápidamente metabolizada por hidrólisis enzimática en el hígado, produciendo benzoilecgonina, ecgonina metil ester y posteriormente ecgonina, todos ellos metabolitos activos e hidrosolubles. Los metabolitos de la posterior hidrólisis de la benzoilecgonina y la ecgonina metil ester no poseen actividad biológica significativa en humanos, al igual que algunos radicales libres producidos en cantidades farmacológicamente no significativas (norcocaína nitróxido). La cocaína fumada, al ser pirolizada, forma compuestos adicionales, como la metil ecgonidina (anhidroecgonina metil ester), que han demostrado tener actividad farmacológica en animales y ser potencialmente neurotóxicos (31). En general se puede decir que las máximas concentraciones se alcanzan con la administración IV y fumada, aunque la cantidad absorbida por vía fumada varía.

En el caso de consumo concomitante de alcohol, el etanol inhibe la actividad de la metilesterasa, disminuyendo la hidrólisis a benzoilecgonina y la cocaína es transesterificada en el hígado a etilencocaína o cocaetileno. El cocaetileno es un estimulante potente con una vida media 2 ó 3 veces más larga que la benzoilecgonina y mayor riesgo tóxico (11;32). Además provoca un aumento de los efectos subjetivos y cardiovasculares (33;34), que superan la suma de los efectos tóxicos del alcohol y la cocaína por separado (35). Su mayor vida media y el incremento de los efectos subjetivos podrían explicar la popularidad de esta combinación entre consumidores.

Tabla 2: Farmacocinética y toxicidad de la cocaína en función de la vía de administración y forma de uso

Tipo de cocaína	Vía	Pureza	Velocidad aparición efectos	Concentración máxima en plasma	Duración efectos	Riesgo[1]
Hoja	Mascado Infusión	0,5-1,5%	Lenta	60min. (20-30%)	30-60min	No
Sulfato[2]	Fumada	40-85%	Muy rápida	5-10min. (70-80%)	5-10min.	Si, corto plazo
Clorhidrato[3]	Esnifada Tópica	12-75%	Relativamente rápida	30-60min. (20-30%)	30-60min	Si, largo plazo
	Parenteral	12-75%	Rápida	10-20min. (100%)	10-20min.	Si, corto plazo
Base libre	Fumada	±95%	Muy rápida	5-10min. (70-80%)	5-10min.	Si, corto plazo

Crack	Fumada	30-80%	Muy rápida	5-10min. (70-80%)	5-10min.	Si, corto plazo
	Parenteral	30-80%	Rápida	10-20min. (100%)	10-20min.	Si, corto plazo

[1]Riesgo de desarrollar una dependencia, [2]Sulfato de cocaína, [3]Clorhidrato de cocaína

Fuente: Adaptación de Lizosoain et al., 2002 (36)

Excreción de la cocaína:

El aclaramiento de la cocaína es muy rápido, variando entre 20 a 30 ml/min/Kg, con una vida media plasmática de entre 1 y 1.5 horas. La benzoilecgonina presenta una semivida plasmática de 6-8 horas y la ecgonina metil ester de 3-8 horas. El cocaetileno tiene un comportamiento muy similar a la BE, con la excepción de que su vida media es 2-3 veces mayor y su presencia aumenta la concentración plasmática de cocaína (11). La cocaína se excreta por la orina en su mayoría (85-95%) tras ser metabolizada y solo una pequeña parte (1-5%) sin sufrir cambios. La determinación de benzoilecgonina en análisis de orina es el método más utilizado para determinar el consumo de cocaína y se detecta hasta aproximadamente 72h después del consumo (37). Recientemente se han publicado estudios que demuestran que los metabolitos ecgonina metil ester y ecgonina se detectan hasta las 98h en orina independientemente de la dosis o vía de administración (38), pero hasta el momento no se utilizan de manera rutinaria en análisis clínicos.

Mecanismos de acción de la cocaína:

La cocaína se comporta como una monoamina simpaticomimética de acción indirecta, capaz de imitar las acciones de las catecolaminas, Dopamina, Noradrenalina y Adrenalina. (Figura 1)

Tiene una *acción agonista dopaminérgica directa* durante el efecto agudo, impidiendo la recaptación del neurotransmisor Dopamina a nivel presináptico y aumentando así la disponibilidad de Dopamina en la hendidura sináptica. Esto produce una estimulación intensa y prolongada de los neuroreceptores D1, D2, D3, D4, D5 (39) e induce un aumento de la síntesis de Dopamina que agudiza estos efectos. Muchos de los síntomas mentales y de dependencia de la cocaína pueden explicarse a través de este mecanismo de acción, dado que las vías dopaminérgicas han sido relacionadas con el sistema de recompensa y con

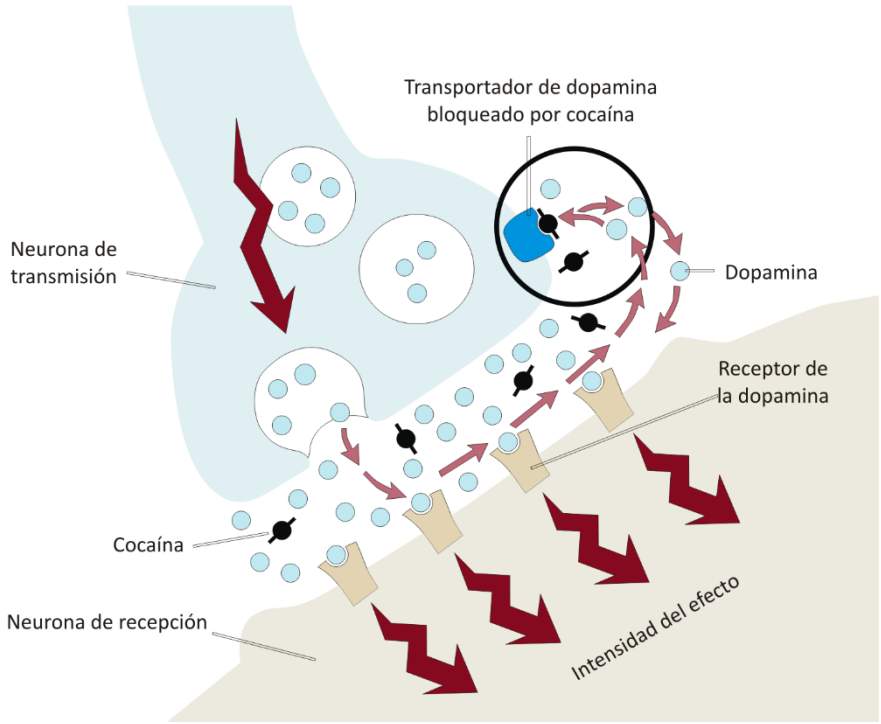
conductas de autoadministración y compulsión en su uso (39;40). El uso crónico de cocaína produce agotamiento de Dopamina en la hendidura sináptica (41).

Los dos metabolitos principales de la cocaína, la benzoilecgonina y la ecgonina metil ester son *agonistas adrenérgicos directos*. Producen un bloqueo del sistema de transporte en la membrana de la neurona e impiden la recaptación de los neurotransmisores noradrenérgicos y adrenérgicos en la célula presináptica, aumentando su disponibilidad en la hendidura sináptica (42) y produciendo una estimulación intensa y prolongada de los receptores adrenérgicos α y β (43). También estimula la tiroxina hidroxilasa aumentando la producción de Noradrenalina en la neurona. Por esta vía se explican los efectos de la cocaína sobre el sistema de alerta y vigilia (44) y el sistema nervioso autónomo (SNA).

La cocaína también actúa sobre el *catabolismo energético* a través de la descarga adrenérgica inicial, que estimula la enzima adenilciclasa y produce una elevación del segundo mensajero AMPc a partir del adenosin trifosfato metabolizado. Esta elevación genera una respuesta adrenérgica que se suma a la estimulación directa y que es responsable de una aceleración general de las funciones fisiológicas y de la elevación del metabolismo basal (39).

Otro de sus mecanismos de acción es como *agonista serotoninérgico* al inhibir la recaptación de serotonina (5-HT) y de su precursor, el triptófano, en la neurona. Aumenta la 5-HT en la hendidura sináptica y esta acumulación estimula los receptores inhibidores presinápticos, provocando una retroalimentación negativa, que rápidamente causa un agotamiento de serotonina en el sistema nervioso central (45;46). La serotonina tiene una función fundamentalmente inhibidora y se cree que está relacionada con los estados de ánimo, las emociones, algunas funciones cardiovasculares y endocrinas (43).

Figura 1: Mecanismos de acción de la cocaína



Fuente: National Institute of Drug Abuse (NIDA), EEUU (NIDA 2016a)

Además estimula la liberación de la endotelina-1, un potente vasoconstrictor, en los vasos sanguíneos e inhibe la producción de óxido nítrico el principal vasodilatador producido por células endoteliales, aumentando así el efecto vasoconstrictor (47).

Finalmente también actúa a nivel local, sobre la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio (NA+), causando un bloqueo de la conducción nerviosa con efectos en la región de administración (39).

1.1.1.4 Acciones farmacológicas

La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central y afecta a varios sistemas del organismo, aunque sus efectos dependen del tipo de consumo, ambiente, dosis, vía de administración y predisposición genética (48;49). A dosis bajas o moderadas puede ocasionar elevación del estado de ánimo,

sensación de mayor energía, lucidez, disminución del apetito, insomnio, mayor rendimiento en la realización de tareas, disminución de la sensación de fatiga e hiperactividad motora, verbal e ideativa (39). Tras un consumo moderado los consumidores no adictos experimentan habitualmente un periodo de cansancio y, en ocasiones, disforia a la que se puede asociar un intenso deseo de consumir más cocaína, denominado "craving". Estos efectos se relacionan en la literatura científica, como se ha explicado en el apartado anterior, con la inhibición de la recaptación de Dopamina y en parte con su efecto sobre la vía serotoninérgica (45). En el caso del consumo IV se añade un efecto subjetivo de sensación de "flash" muy placentero. En consumos continuados y/o en personas con otros factores de riesgo asociados pueden aparecer alteraciones de la percepción, de la capacidad crítica y discriminativa (decisiones erróneas), pseudoalucinaciones táctiles ("bichos" de cocaína en la piel, arena deslizándose debajo de la piel), alucinaciones auditivas (generalmente de autoreferencia y con contenidos de crítica o reproche) y alucinaciones visuales (copos de nieve brillantes o coloreados), conducta estereotipada, bruxismo y movimientos compulsivos (33;39).

A través de la estimulación de receptores α y β adrenérgicos, se producen importantes efectos sobre el sistema cardiovascular, como vasoconstricción y efecto inotrópico-cronotrópico positivo, que a su vez producen aumento de la tensión arterial (TA), taquicardia y en ocasiones arritmias. También causa midriasis, nistagmus, temblor, taquipnea, respiración irregular, anorexia, nauseas, vómitos, diarreas y en raras ocasiones isquemias en diferentes localizaciones, así como sudoración por estimulación simpática (39;50).

La cocaína eleva la temperatura corporal a través de varios mecanismos de acción: 1- aumento de la producción de calor por aumento de la actividad muscular, 2- disminución de la pérdida de calor por vasoconstricción, 3- pérdida del control dopaminérgico sobre los receptores hipotalámicos responsables de la regulación de la temperatura, agotando los depósitos de Dopamina y causando así una hipertermia

de rebote (51). También produce anestesia local en el lugar de administración de la sustancia, a través del bloqueo de la conducción nerviosa (39;50).

1.1.2 Estimulantes del tipo anfetamínico

1.1.2.1 Definición, formas de presentación y vías de consumo

Cuando se habla de Estimulantes Tipo Anfetamínico (ETA) es referido a un grupo de sustancias compuestas por estimulantes sintéticos que incluyen la anfetamina, la metanfetamina, la metacatinona y sustancias del grupo del éxtasis (por ejemplo, MDMA y sus análogos)(14;52). Sin embargo no existe una definición precisa o consensuada de las sustancias consideradas ETA para todos los campos de investigación. Por eso en el área de investigación de las adicciones la definición suele incluir únicamente Anfetamina, Dextroanfetamina, Metanfetamina y methylenedioxymetanfetamina (MDMA) (52-54), mientras que en química (55;56) o farmacología (57) se definen como un grupo de sustancias mucho más amplio que incluye fármacos de prescripción, algunas nuevas sustancias psicoactivas y ciertas drogas de abuso tradicionales. En el presente trabajo, con el objetivo de obtener una definición lo más sensible e inclusiva posible, se ha considerado ETA como toda aquella sustancia con acción farmacológica simpaticomimética o estimulante del sistema nervioso central incluida en alguna de estas definiciones, ya sea en el campo de las adicciones, de la química o de la farmacología. Para ello nos basamos en las descripciones validadas de ETA proporcionadas por sistemas de información como las bases de datos de PubChem o DrugInfo (58;59), que utilizan referencias cruzadas para mostrar las relaciones, similitudes y diferencias que existen entre estas sustancias y nos permiten entender mejor sus complicadísimas ontologías (Anexo 1 y 2). Realizar este tipo de agrupaciones basándose en similitudes de estructura química, acción farmacológica y actividad terapéutica, es una práctica común en campos como la farmacovigilancia (60), y nos ha permitido en este caso estudiar la escasa evidencia disponible aplicando la metodología de una revisión sistemática. En el Anexo 1 se encuentran reflejadas todas las ETA incluidas en

nuestra definición junto a una breve descripción de sus principales características. En la tabla 3 se resumen las principales categorías y características de ETA.

Tabla 3: Estimulantes Tipo Anfetamínico: resumen de aspectos relevantes según diferentes clasificaciones

Características químicas		**Características farmacológicas**	
Clasificación química	**Ejemplos de ETA**	**Efectos farmacológicos**	**Indicaciones médicas, otros usos y abuso**
Fenetilaminas Subgrupos relevantes:	2-Feniletilamina	**Estimulación del SNC** Empatógenos Psicodélicos (Alucinógenos) Anorexígenos Broncodilatadores Descongestionantes Antidepresivos Otros	**Uso médico:** Depresión Pérdida de peso Eutimizante y mejora de la concentración en TDAH **Mejora del rendimiento en atletas** **Uso recreativo:** Uso de drogas experimental **Research Chemicals** (Compuestos químicos para investigación)
Anfetaminas sustituidas	Serie de los 2C (2CB,2CI) DOM, DOB	**Estimulación del SNC** Empactógenos Psicodélicos (Alucinógenos) Afrodisíacos	**Uso recreativo** Uso de drogas experimental **Research Chemicals** (Compuestos químicos para investigación)
Metilendioxifenetilaminas sustituidas	MDMA,MDA,MDEA, MBDB	**Estimulación del SNC** Empactógenos Psicodélicos (Alucinógenos)	**Uso recreativo** Uso de drogas experimental **Research Chemicals** (Compuestos químicos para investigación)
Catinonas sustituidas	MDVP,Methylona, Mephedrona (4-MMC)	**Estimulación del SNC** Empactógenos Psicodélicos (Alucinógenos)	**Uso recreativo** Uso de drogas experimental **Research Chemicals** (Compuestos químicos para investigación)
Propilaminas	Atomoxetina (Strattera®, Tomoxetine)	**Estimulación del SNA** (aunque no todos) Antidepresivos	**Uso médico:** Asma/descongestionantes Incontinencia urinaria Pérdida de peso Priapismo Eutimizante y mejora de la concentración en TDAH **Uso recreativo** Uso de drogas experimental **Research Chemicals** (Compuestos químicos para investigación)

Piperidinas	Metilfenidato (Concerta®,Daytrana®, Ritalin®) Etilfenidato	Muchos carecen de efectos farmacológicos y se usan como disolventes, etc. Los que si presentan efectos farmacológicos: **Estimulación del SNC** Antidepressivos Vasodilatadores	**Uso médico:** Depresión Pérdida de peso Eutimizante y mejora de la concentración en TDAH **Mejora del rendimiento (Atletas)** **Uso recreativo** Uso de drogas experimental **Research Chemicals** (Compuestos químicos para investigación)
SNC: Sistema Nervioso Central, SNA: Sistema nervioso autónomo, TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad			

Fuentes de información: PubChem (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov); DrugBank (http://bioportal.bioontology.org); UNODC Laboratory and Scientific Section (https://www.unodc.org)

Los ETA son sustancias producidas de forma sintética en el laboratorio, práctica que surgió a finales del siglo XIX en Alemania al sintetizarse por primera vez Bencedrina a partir de la Efedrina. Inicialmente se investigaron sobretodo sus acciones sobre el sistema respiratorio y solo a partir de los años 30 se comenzaron a explorar sus efectos sobre el sistema nervioso central, desarrollándose a lo largo de las siguientes décadas varios nuevos derivados como la metanfetamina, el metilfenidato o nuevos grupos enteros de ETA (52;55).

Considerados en un inicio fármacos prometedores, algunos ETA pasaron a ser de uso habitual en medicina para tratar una variedad de desórdenes, incluido el broncoespasmo, la fatiga, la obesidad y para mantener el estado de alerta. No obstante su dispensación indiscriminada, el desconocimiento público de sus peligros potenciales y a la ausencia de un sistema idóneo de fármacovigilancia, fomentó un consumo amplio de ETA y favoreció la aparición de fenómenos de abuso y adicción en algunos grupos de población (estudiantes, militares, camioneros y amas de casa, etc.) y ciertas regiones del mundo. Como consecuencia de esto, la anfetamina fue sometida a control internacional en 1971 en el marco de la Convención Internacional de Psicotrópicos, y en los años siguientes se fueron regulando otros ETA por la misma vía y en los diferentes países (12). Actualmente el empleo de estas sustancias se encuentra muy restringido en el ámbito médico a unas pocas indicaciones psiquiátricas como la Narcolepsia o el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Y aunque la mayor parte de los ETA para usos no médicos del mundo

procede de laboratorios clandestinos, cada vez se informa más del uso ilícito de ETA producidos por la industria farmacéutica (52).

Las formas de presentación se encuentran determinadas por esta diversidad en la producción, de tal forma que según el tipo de sustancia podemos encontrar comprimidos de producción industrial cuando hablamos de los ETA de prescripción, y pastillas, polvos, cristales o líquidos muy diversos cuando hablamos de producciones clandestinas. La anfetamina en forma de base es un aceite incoloro y volátil, pero el producto ilícito suele aparecer en forma de sal, generalmente como sulfato de anfetamina. Esta droga recreativa es conocida popularmente en España como “speed” o “anfeta”, y utilizada como estimulante. Su presentación suele ser en polvo blanco, soluble en agua y se consume por vía esnifada o más raramente oral (52).

La metanfetamina comúnmente conocida como “anfeta”, “meta” y “tiza” en español o como “speed,” “meth” y “chalk” en inglés, es el ETA de producción ilícita más ampliamente elaborado y consumido. La sustancia es un polvo o cristal inodoro, blanco, con un sabor amargo y fácilmente soluble en agua y alcohol, que se suele consumir en su forma cristalina por vía fumada o inyectada como “ice” (hielo), “crystal” (cristal), “crank” (arranque), o “glass” (vidrio). En su forma de presentación en polvo también se consume por vía esnifada y oral (53).

El subgrupo de ETA tipo éxtasis son fenetilaminas sintéticas químicamente relacionadas con las anteriores y que se diferencian de otras sustancias anfetamínicas en cierta medida por sus efectos empáticos. La sustancia más común de este grupo es el MDMA (61), aunque otros análogos tales como el 3,4-metilendioxianfetamina (MDA) o 3,4-metilendioxi-N-etilanfetamina (MDEA) u otras sustancias del grupo de los 2Cx también se encuentran con frecuencia en polvos o pastillas vendidas como éxtasis (16;19). La presentación suele ser en cristal o polvo blanco o blanquecino, así como en pastillas, presentando estas

últimas una gran variedad de colores, logos, formas y tamaños. Su uso predominante es vía oral, aunque también se describe el uso esnifado y anecdóticamente usos experimentales por vía inyectada o fumada de algunas sustancias de este grupo.

En años recientes, el mercado de los ETA se ha caracterizado por el surgimiento de varias sustancias nuevas con efectos estimulantes y relacionados con las anfetaminas, que pertenecen al grupo conocido como nuevas sustancias psicoactivas. Un ejemplo es el grupo de las catinonas, las cuales tienen propiedades químicas y/o farmacológicas similares a aquellas sustancias que se encuentran bajo control internacional. La diferencia es que en este caso no están controladas (14;52;62). De ahí que el término "nuevas" no se refiera necesariamente a nuevas invenciones ya que varias NSP fueron sintetizadas por primera vez hace 40 años, sino a sustancias que han aparecido recientemente en el mercado y que no se encuentran reguladas por las Convenciones internacionales. Su variedad nunca ha sido tan grande como en la actualidad y debido a esto existen todo tipo de formas de presentación, aunque la mayoría se presentan en formas de polvo o cristal blanco o blanquecino. Debido al uso anecdótico y mayoritariamente experimental de la mayoría de estas nuevas sustancias psicoactivas se han reportado vías de consumo muy diversas, incluyendo la oral, la esnifada o la inyectada, aunque esto generalmente es determinado por la solubilidad del producto (14;52).

Al igual que otras drogas, el uso ilícito de ETA se asocia con frecuencia al uso conjunto de otras sustancias tales como el alcohol, el cannabis u otros estimulantes. Y también el uso prescrito de ETA parece presentar una posible relación con el uso de otras sustancias como el tabaco (52).

1.1.2.2 Contexto legal, precio y pureza

El heterogéneo grupo de los ETA incluye sustancias enmarcadas en contextos legales muy diferentes y que varían según la región del mundo. Son utilizadas con fines terapéuticos, como droga recreativa o para mejorar el rendimiento deportivo, y su estatus legal varía considerando estos usos. En general se utilizan tres estrategias diferentes para controlar estas sustancias (14;52):

1) Control a través de leyes de seguridad para el consumidor o la legislación sobre medicamentos en caso de ETA legales.

2) Control a través de la legislación sobre drogas en caso de ETA ilícitos.

3) Control a través de nuevas leyes, sobretodo en relación a nuevas sustancias psicoactivas.

La regulación de las ETA ha sufrido muchos cambios a lo largo de la historia (63;64). La época dorada de las anfetaminas, aquella de más uso y permisividad del mismo, se extendió desde finales de los años 20 hasta principios de los años 70. Inicialmente fueron utilizados como fármacos experimentales, y luego como estimulantes y potenciadores del rendimiento entre los soldados en la II Guerra Mundial. A finales de la década de los 40, fármacos como la Dexedrina se convirtieron en productos de consumo masivo y se mantuvieron como fármacos de prescripción médica hasta bien entrada la década de los 60. No obstante cuando se hicieron evidentes sus riesgos como sustancia de abuso, en la mayoría de países se comenzó a regular el uso de los ETA más utilizados. Así por ejemplo la agencia "Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs" norteamericana, precursora de la actual "Drug Enforcement Administration" o DEA, incluyó la anfetamina y dextro-anfetamina en la lista de sustancias de prescripción especialmente controladas en los años 70, junto con medicamentos tales como metilfenidato (Ritalin®) y fenmetracina (Preludin®) (64). Al mismo tiempo, el máximo organismo de control de fármacos y medicamentos estadounidense, la FDA

(Food and Drug Administration) inició una progresiva reducción de los usos legales de las anfetaminas, excluyendo su empleo como antidepresivo y anorexígeno. En Europa se impusieron ya ciertas restricciones a la prescripción y venta de productos derivados de la anfetamina (pastillas, ampollas, inhaladores) a principios de 1950 y en algunos casos como en Suecia incluso antes (64;65). Finalmente la aprobación del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas por parte de las Naciones Unidas en 1971 propició que las anfetaminas, no así otros ETA, estuvieran sometidas a las mismas medidas de control estricto que las aplicadas a otras drogas ilegales como la heroína y la cocaína (66). A raíz de estas regulaciones desde principios de los años 70 ciertos ETA se han continuado consumiendo, y por lo tanto producido de forma ilegal. Desde los años 90 la anfetamina, por ejemplo, experimenta una renovada popularidad como droga recreativa en muchas partes de Europa, aunque la metanfetamina es probablemente el estimulante sintético ilícito actualmente más ampliamente utilizado en el mundo (52;53;66). Adicionalmente en años recientes gracias a Internet varias fenetilaminas hasta entonces prácticamente desconocidas han comenzado a ser utilizadas como drogas recreativas, así como algunas nuevas sustancias psicoactivas incluidas en nuestra definición de ETA (52;62) (tabla 3). La rápida aparición y en algunos casos la expansión del uso de estas ETA ha motivado continuas modificaciones en las convenciones de estupefacientes y regulaciones legales de varios países en un intento de controlar su uso y comercialización ilícita. En el tratado de 1971 de la Convención única de Estupefacientes fue definido el grupo de ETA, y en convenciones posteriores revisado y ampliando (52). En la tabla 4 se describe la clasificación de diferentes ETA en base a las listas internacionales.

Tabla 4: Clasificación internacional de estimulantes de tipo anfetamínico según la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes

Lista I	Incluye drogas con riesgo potencial elevado para la salud pública y cuyo valor terapéutico no está reconocido por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. ETA como Catinona, MDA y MDMA se encuentran en esta categoría.
Lista II	Incluye drogas con potencialmente menos riesgo y ETA con cierto valor terapéutico, como la anfetamina y el metilfenidato.
Lista III	Incluye productos con contenido menor a la media y/o sustancias con menor riesgo para la salud pública. El único ETA incluido en esta categoría es la Catina.
Lista IV	Incluye algunos estimulantes débiles. Más de una docena de ETA contiene esta categoría entre otros la anfetamina sustituida Fentermina.

Fuente: Adaptado de "Green list of the International Narcotics Control Board" (67)

La producción ilegal de ETA resulta un negocio lucrativo, más que el de otras drogas recreativas. Estas sustancias se pueden producir casi en cualquier lugar a un precio relativamente bajo y cerca de los mercados de consumo, por lo que su comercialización con frecuencia se limita al ámbito interregional (14;52). Además, los métodos utilizados para la elaboración de la mayoría de ETA ilícitos son relativamente sencillos y no exigen un alto grado de conocimientos de química. Todo esto reduce el riesgo de ser detectado por las autoridades, típico de otras drogas y generalmente vinculado al tráfico transfronterizo. Sin embargo presentan la gran dificultad de tener que conseguir los precursores químicos necesarios para la producción de ETA, lo que ha provocado el nacimiento de un mercado mundial de tráfico ilegal de sustancias químicas precursoras. Por ejemplo la efedrina y la pseudoefedrina son precursores clave para la metanfetamina, y la 1-fenil-2-propanona (P-2-P) también es utilizada para fabricar anfetamina. El 3,4-metilenedioxifenil-2-propanona (3,4-MDP-2-P), safrol y aceites ricos en safrol son utilizados para la fabricación ilegal de MDMA, mientras que el piperonal se usa, para sintetizar MDA (14;52). Todos ellos están siendo sometidos a regulación legal paulatinamente (14;56;62) y son controlados por el proyecto PRISMA, una iniciativa internacional creada para prevenir la desviación de precursores químicos utilizados en la fabricación ilegal de drogas sintéticas (68).

Por último, la producción de la mayoría de ETA tiene otras ventajas importantes en comparación con la producción de la mayor parte de otras drogas ilegales que hace que estén mucho menos expuestas a ser detectadas por las autoridades y resulten por lo tanto más difícil de regular y/o controlar. Todas pueden ser producidas sin suponer un alto coste laboral y se pueden sintetizar en interiores, sin ser afectadas por condiciones meteorológicas o de cultivos. Además muchas son distribuidas a través de internet, ya sea en páginas web tipo *Smartshop* o en la web profunda (13;62). Esto facilita la comercialización de una gran variedad de estas sustancias y la aparición en el mercado de ETA nuevos y desconocidos a mayor velocidad de la que se pueden regularizar. Por lo que muchos de ellos son creados como sustancias *legales*. Actualizar la ley puede tomar en algunos países más de un año y sin embargo, tan pronto como una nuevas sustancias psicoactivas es identificada y controlada por las autoridades, a

menudo ya se encuentra un reemplazo legal en los mercados (62). Tanto es así que parece que los productores utilizan las listas de drogas ilegalizadas simplemente para excluir algunas de su amplia gama de productos. El problema a la hora de legislar es que no se pueden utilizar definiciones muy amplias, ya que, aunque permitirían controlar muchas sustancias a la vez, resultaría difícil demostrar que la distribución es un crimen, por ser demasiado vagas. Respondiendo al aumento de venta de nuevas sustancias psicoactivas en el mercado ilícito y al problema de la ilegalización de estas sustancias, algunos países como Irlanda, Austria, Portugal, Suecia o Reino Unido han introducido nuevas leyes que controlan la distribución no autorizada de sustancias psicoactivas. Estas leyes presentan diferencias, pero todas definen una sustancia psicoactiva como la que estimula o deprime el sistema nervioso central, que presenta potencial de abuso y representa una posible amenaza para la salud de los consumidores. De esta manera se prevé que en su virtud la designación de una sustancia ya no sea obligatoria (o solo necesaria nombrarla en ciertos reglamentos) para que el suministro de cualquier sustancia que posea las propiedades definidas en la ley se encuentre regulado por esta (69). De esta forma gran parte de los ETA de uso ilícito se encuentran regulados, ya sea por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes o por este tipo de leyes.

Evidentemente el precio y la pureza de ETA utilizados dependen de la normativa y las regulaciones propias de su mercado. En el caso de ETA utilizados como fármacos se encuentran sometidos a controles de calidad que garantizan su contenido y seguridad, aunque existan variaciones entre países. Así mismo se regula el acceso a ellos bajo determinadas condiciones, ya sea como productos farmacéuticos de prescripción, libres de prescripción o como suplementos nutricionales (70;71).

Sin embargo el consumo recreativo de ETA en su gran mayoría no suele realizarse con productos farmacéuticos y por lo tanto no se encuentran sujetos a controles de calidad. Y como en otras drogas del mercado ilícito, la pureza y el precio de la sustancia que llega al consumidor, influyen en las consecuencias que pueden derivar de su consumo, sobre todo consecuencias para la salud (16). Tanto el precio como la

pureza son condicionados por los métodos de producción y el tráfico de dichas sustancias, dependiendo en gran medida de la eficacia de los laboratorios clandestinos y el método de síntesis elegido. Es muy habitual que tanto en origen, como en manos de los intermediarios y en destino se adultere o "corte" el producto. Esto se suele realizar bien con sustancias con un efecto estimulante similar al de los ETA como puede ser la cafeína en polvo, o bien con sustancias sin actividad farmacológica como algunos azúcares (15;16). Solo rara vez se encuentran adulteraciones con sustancias con efectos distintos al ETA ofertado, pero sí es frecuente que se venda un ETA por otro. Así por ejemplo diversos servicios de "Drug testing" en Europa informan de muestras referidas como MDMA que no contienen esta sustancia, pero si otra ETA de efectos similares como 2CB (19;72). Y en algunos casos se ha informado de intoxicaciones por sustancias diferentes al MDMA en consumos referidos de MDMA, como los casos recientes de intoxicaciones fatales por PMMA en Inglaterra (73;74).Independientemente de estos casos, la pureza de ETA ilícitos en otros mercados parece ser más bien alta en los últimos años. Muestras de metanfetamina decomisadas en EEUU desde 2007 hasta 2012 han mostrado un aumento en la pureza de metanfetamina de un 130% y datos del EMCDDA para 2014 indican que la anfetamina consumida en Europa presenta una pureza del 1% al 48,9% en de los países de la EU y la metanfetamina del 9% al 72,6%, mientras que las pastillas de MDMA suelen contener de 38 a 125mg de esta sustancia (15). Los precios de ETA fluctúan según el país y se ven afectados por factores como la pureza, disponibilidad de precursores y forma de presentación. Así por ejemplo precio medio de venta al público de la anfetamina en países europeos es de entre 8€ y 42€ por gramo, descendiendo o manteniéndose estables estos precios desde el año 2004 en la mayoría de países miembros, a excepción de Holanda (53;66).

Los adulterantes que se encuentran con mayor frecuencia son la cafeína, algunos azúcares, el paracetamol y en los últimos años otras ETA (16;19;72) (Tabla 5).

Tabla 5: Adulterantes habituales de la metanfetamina y el MDMA y sus efectos sobre la salud

Adulterante	Uso legal	Razón de uso como adulterante	Riesgos para la Salud Pública	Consecuencias para la salud de su uso

Metanfetamina	Metilsulfonil metano (MSM)	Se encuentra naturalmente en algunos alimentos y es comercializado como suplemento nutricional	>MSM se encuentra ampliamente disponible y presenta características físicas similares a la metanfetamina (polvo cristalino blanco e inodoro) >Parece metanfetamina de alta calidad	Ninguno identificado	Ninguno identificado
MDMA	Dextro-metorfano	Antitusivo (Inhibe la tos)	>A altas dosis efecto de "colocón" similar al MDMA >Es un fármaco legal y por lo tanto más barato y fácil de obtener que el MDMA	Altas dosis pueden causar efectos adversos para la salud	Letargia Taquicardia Ataxia Nistagmo Hipertermia (Golpe de calor)
	Anfetamina Metanfetamina	Estimulantes ilícitos	>Presentan efectos similares al MDMA, aunque carecen del efecto entactógeno del MDMA >Se venden con frecuencia como, o mezclado con MDMA	Dosis moderadas pueden causar efectos adversos para la salud y altas dosis sobredosis y la muerte	Trastornos del ánimo Ansiedad inducida Trastornos de dependencia Trastornos del sueño Eleva el riesgo de una variedad de problemas de salud
	PMA/PMMA	Sustancia ilegal con efectos psicoactivos	Se añade apropósito al MDMA debido a sus efectos estimulantes	Relativamente desconocido, pero ya se ha relacionado con varias muertes, sobre todo a alta dosis	Fiebre Agranulocitosis

CV: Cardiovascular, SNC: Sistema Nervioso Central, GI: Gastro-intestinal, PMA: Parametoxianfetamina, PMMA: Parametoxymetanfetamina

Fuente: Adaptado de Cole et al., Centre for Public Health, Liverpool John Mores University. 2010(16)

1.1.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia

En general, los derivados anfetamínicos se consumen por vía oral, por donde existe una buena absorción, desarrollando sus efectos en unos 30 minutos. También se pueden administrar por vía parenteral, en cuyo caso los efectos sufren variaciones, sobre todo en el consumo recreacional donde se han descrito efectos alucinógenos en los compuestos considerados entactógenos e incluso en la d-anfetamina. La Metanfetamina también se consume fumada (ice) o esnifada. Si la administración es intranasal en polvo, la concentración máxima plasmática se alcanza 3 ó 4h después (75). Cuando lo que se inhala el vapor, la metanfetamina se detecta rápidamente en sangre, pero su concentración plasmática se incrementa lentamente hasta alcanzar el máximo a las 2 – 3h (76).

Su distribución en el organismo es amplia, atravesando muy bien la barrera hematoencefálica debido a sus bajo pesos moleculares y lipofilia, y produciéndose una cierta acumulación en el cerebro, riñón y pulmón. Su unión a proteínas plasmáticas es escasa en general (15-30%) (77;78), se ha estudiado poco en la metanfetamina y ha demostrado una unión de aproximadamente un 20% en la anfetamina (78).

Todos los ETA sufren un metabolismo hepático y en el caso de la d-anfetamina sólo se metaboliza entre el 50-70% de la dosis administrada, por lo que se elimina gran parte por orina en su forma activa. En general presentan una vida media larga (79;80).

En el metabolismo del MDMA y sus derivados se han descrito hasta 17 metabolitos distintos, todos ellos procedentes del metabolismo hepático y mostrando algunos potencial neurotóxico (81;82). Estos metabolitos se eliminan mayoritariamente por la orina (90%), el resto en sudor y heces. Incrementando la acidez de la orina, la velocidad de eliminación puede aumentar hasta en un 80% (81).Para los derivados anorexígenos, los fabricantes de las especialidades describen una absorción oral y un fenómeno de primer paso intenso, sobre todo para la Anfepramona. El metabolismo se realiza igual, mayoritariamente en hígado e intestino dando lugar a metabolitos activos que presentan características de excreción similares a las ya descritas (83).

El mecanismo de acción de los ETA en general involucra a varios neurotransmisores: Dopamina, Serotonina, Adrenalina y Noradrenalina. A través de la liberación de estas catecolaminas se intentan explicar los múltiples efectos que presentan los diferentes compuestos de este grupo (79;80).

Así las acciones anorexígenas pueden ser consecuencia de dos mecanismos diferentes:

-Incremento de la liberación de Dopamina en las áreas del hipotálamo lateral donde se regula de forma dosis-dependiente la sensación de apetito. Esta mayor concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica se produce en un mecanismo similar a la cocaína por bloqueo de la recaptación y por aumento de la liberación.

-Inhibición en la recaptación de Serotonina por desplazamiento del neurotransmisor de su transportador presináptico específico, más específico de la Fenfluramina y Dexfenfluramina, las cuales son capaces de activar receptores 5HT1. Esta implicación de la serotonina en el apetito se hace evidente en los antidepresivos tipo Fluoxetina, que presentan la anorexia como efecto secundario.

Los efectos entactógenos y alucinógenos de algunos ETA se han estudiado mucho tratando de explicar las diferencias en los efectos de las diferentes sustancias, sobre todo la presencia o ausencia de efectos alucinógenos. Las propiedades entactógenas del MDMA y sus congéneres se atribuyen a un mecanismo mixto, similar al que se propone para las anorexígenas. En él intervendría una liberación de dopamina en numerosas áreas cerebrales, como la corteza motora, el hipotálamo y el sistema límbico, y la inhibición de la recaptación de serotonina. Sin embargo las propiedades alucinógenas de ciertos ETA como el DOM o el DOI, y en mucha menor medida derivados del tipo MDMA, se deben a la existencia de una afinidad relativamente elevada por los receptores 5-HT2A. Este es también el mecanismo propuesto para alucinógenos clásicos como el LSD (80;82).

Además, todos los derivados de estructura fenilisopropilamina son aminas simpaticomiméticas que se caracterizan por causar una estimulación directa (estimulación de receptores adrenérgicos) e indirecta (incremento de la liberación) del sistema nervioso autónomo simpático. Este mecanismo explicaría los efectos centrales, como incremento de la actividad motora, la disminución del cansancio, etc. y los efectos periféricos que acompañan irremediablemente a estos fármacos, como son taquicardia, sudoración, dificultad en la micción, etc. (80;82;84).

1.1.2.2 Acciones farmacológicas

Los diversos mecanismos de acción de los ETA, tanto sobre el sistema nervioso central como sobre otros sistemas, van a dar lugar a una amplia gama de efectos farmacológicos, los cuales se considerarán beneficiosos o adversos en función de los objetivos de uso. El efecto anorexígeno se considera por ejemplo de utilidad terapéutica en los fármacos comercializados, pero se comporta como adverso en el tratamiento del TDAH y el uso recreativo. En los ETA comercializados como anorexígenos se describe una reducción del apetito temporal con aparición de tolerancia al mismo, que hace necesario incrementar las dosis para mantener el efecto y aumenta el riesgo de efectos secundarios de naturaleza estimulante sobre el sistema nervioso central (80;82;84).

En el caso de las anfetaminas entactógenas y alucinógenas, los efectos que se persiguen con su consumo son precisamente los estimulantes del sistema nervioso central. El efecto entactógeno se refiere a un incremento de la empatía con un gran sentimiento de proximidad a los demás, y de introspección y análisis de los sentimientos propios. Junto con estos efectos psicológicos de naturaleza subjetiva, aparecen efectos que se consideran objetivos y pertenecientes a la estimulación del sistema nervioso autónomo (80;82). En la Tabla 6 se recogen los numerosos efectos subjetivos y objetivos que se han descrito en el uso de ETA.

Tabla 6: Efectos descritos de ETA

Efectos subjetivos	**Efectos objetivos**	**Efectos residuales**	**Efectos objetivos**
Empatía	Taquicardia	Fatiga	Hipertermia
Sensualidad	Arritmias	Dificultad concentración	Rabdomiolisis
Alteraciones sensoriales	Hipertensión	Anorexia	Hepatotoxicidad
Disminución miedo	Midriasis	Apatía	Arritmias cardíacas
Felicidad	Pieloerección	Insomnio	Hipertensión arterial
Autoestima	Hipertermia	Pérdida de memoria	Asistolias
Espiritualidad	Trismo	Irritabilidad	Colapso cardiovascular
Agobio	Temblores	Depresión	Coagulación intravascular
Pensamientos extraños	Bruxismo	Dolores musculares	diseminada
Ansiedad	Euforia	Falta deseo sexual	Falta deseo sexual
Desorientación	Locuacidad		Insuficiencia renal aguda
Confusión	Insomnio		Hiponatremia
Irritabilidad	Anorexia		Psicosis anfetamínica

Obsesión	Disminución
Pánico	Retención urinaria
Angustia	Dificultad en la eyaculación
Percepción del tiempoalterada	Incoordinación motora
	Cefaleas
	Estreñimiento o diarrea
	Alteraciones hormonales

Fuente: Adaptado de Aspectos farmacológicos de las anfetaminas (57)

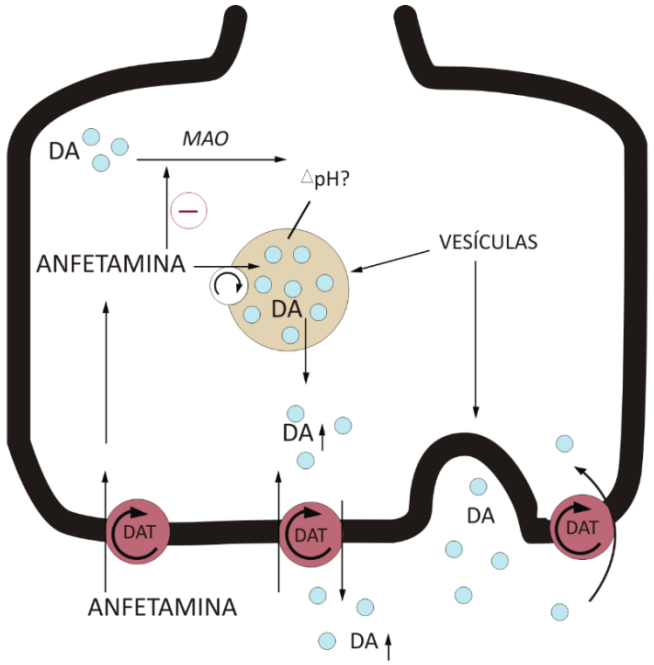
La aparición de los efectos subjetivos depende de muchos factores. Entre los más importantes: del ETA usado, la dosis, la vía de administración, el patrón de uso, el entorno y las circunstancias denominadas "Set and setting" en el uso recreativo de sustancias psicoactivas y conocidas por influir en los efectos psicotrópicos. Es frecuente que usuarios de ETA describan sensación de felicidad, exaltación de la amistad, desinhibición, desaparición del miedo y la timidez, aunque estos efectos son más frecuentes en el uso de MDMA y sustancias afines como los de la serie 2C y la catinonas (80;82).

Algunos individuos refieren además ilusiones ópticas y auditivas. Estas suelen presentarse con dosis más elevadas o en relación a vías de administración rápidas, o por el consumo de ETA con conocido efecto alucinógeno como las de las serie 2C, DOM, DOB, etc. (80). En muchas ocasiones esto es además favorecido por la existencia de estímulos visuales y auditivos intensos, como sucede por ejemplo en fiestas, festivales o "raves". En ocasiones usuarios describen además alteraciones de otras percepciones, como ilusiones táctiles o parestesias (80;85). No obstante, la mayoría de estos efectos deseados de ETA presentan tolerancia con dosis repetidas de las mismas sustancias e incluso tolerancia cruzada con dosis de otras ETA. Con la aparición de tolerancia otros efectos más negativos y no deseados comienzan a resultar más relevantes, como pueden ser la agresividad, síntomas de ansiedad, ataques de pánico, etc. (80;82).

A estos efectos se añaden otros secundarios a la estimulación simpática, más intensos a mayor dosis y que se manifiestan independientemente de las condiciones anteriormente descritas. Así suele

aumentar la temperatura corporal que puede llegar a hipertermia, aparece insomnio, movimientos involuntarios, taquicardia, sudoración, sequedad de boca, retención urinaria, entre otros. También es muy característica la tensión mandibular (Trismo y Bruxismo) y la midriasis (80;82;84). Otros efectos descritos en la literatura científica afectan al eje neuroendocrino y son secundarios a las acciones serotoninérgicas de la mayoría de los ETA. Se describen alteraciones en los niveles de cortisol, de prolactina y de ACTH en los consumidores (57;80;84).

Figura 2: Esquema del mecanismo de acción de la anfetamina sobre los terminales dopaminérgico



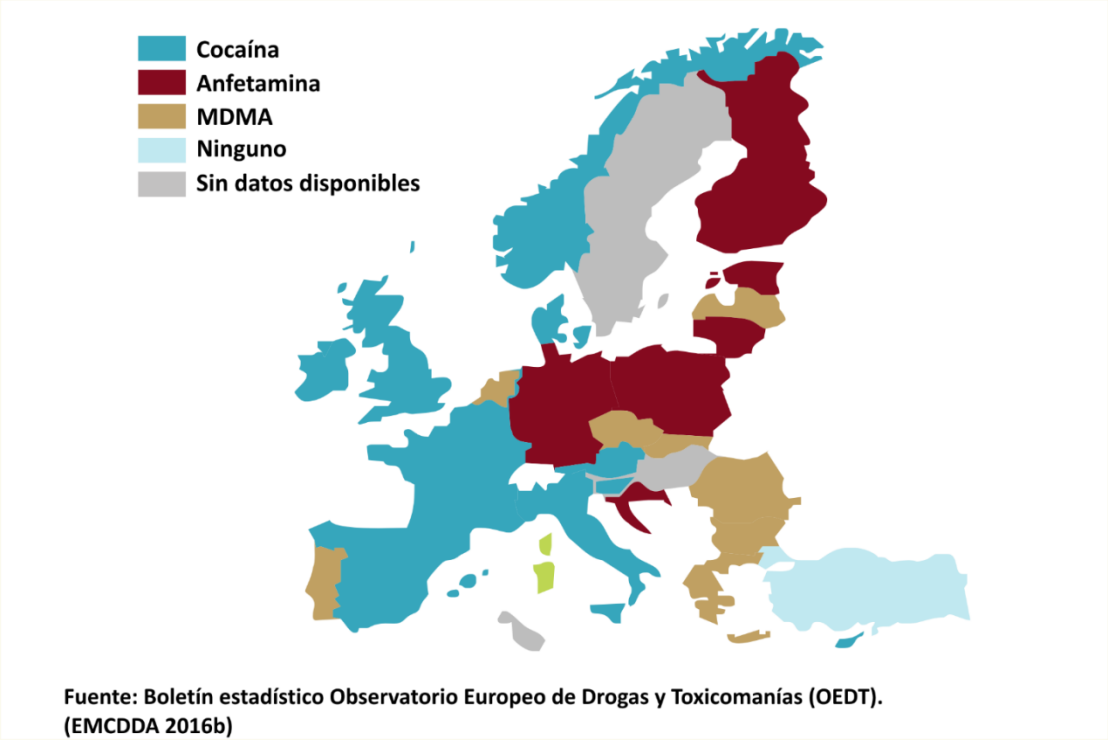
DA: Dopamina; MAO: Monoaminooxidasa; DAT: Transportador dopamina.
Fuente: Aspectos farmacológicos de las anfetaminas (Urtilla 2000b)

1.2 Epidemiología del consumo de psicoestimulantes

Desde los años 70 se han desarrollado extensos mercados de estimulantes en el mundo, tanto legales como ilegales. En el mercado ilícito, sustancias como la cocaína y la metanfetamina han causado verdaderas epidemias de trastornos de dependencia, mientras que otras como el MDMA o algunas nuevas sustancias psicoactivas han conquistado regiones enteras y subgrupos de población. Adicionalmente varios ETA, que permanecían en el mercado farmacológico han experimentado un aumento importante en la última década en su prescripción, principalmente debido al aumento del número de casos de TDAH

tratados con estimulantes (86;87). Además últimamente algunos informes muestran también el aumento del uso recreativo de estimulantes de prescripción en ciertos subgrupos. Si consideramos todo esto en conjunto se puede considerar que el uso de Estimulantes se encuentra muy extendido en todo el mundo, aunque varía el tipo de estimulante más utilizado por regiones y grupos de población (Figura 3).

Figura 3: Uso de estimulante predominante en el último año en jóvenes adultos (15-34 años) según país europeo

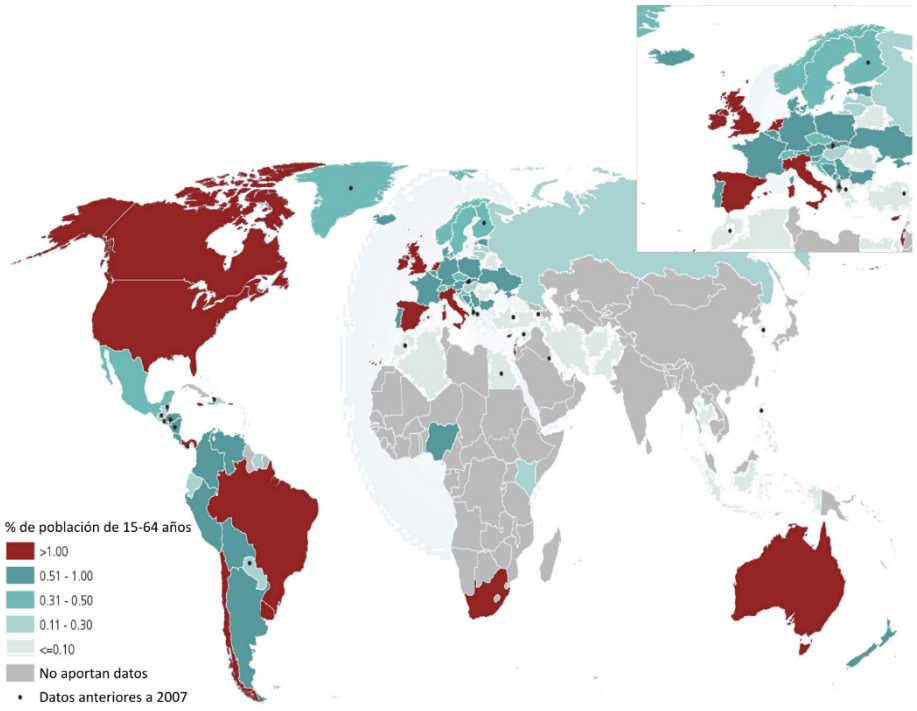


1.2.1 Cocaína

1.2.1.1 Magnitud, tendencia del consumo. Encuestas poblacionales.

La prevalencia global de consumo de cocaína durante los últimos 12 meses se estimó para el año 2009 en el 0.3-05% de la población adulta (15-64años) (88;89). La mayor prevalencia de consumidores correspondió en 2011 a EEUU (1.5%) y Europa (1.2%) (Figura 3) (13), regiones en las que se consume más de la mitad de la producción mundial cada año.

Figura 4: Prevalencia de consumo de cocaína en el mundo en 2011 (o datos más recientes disponibles)



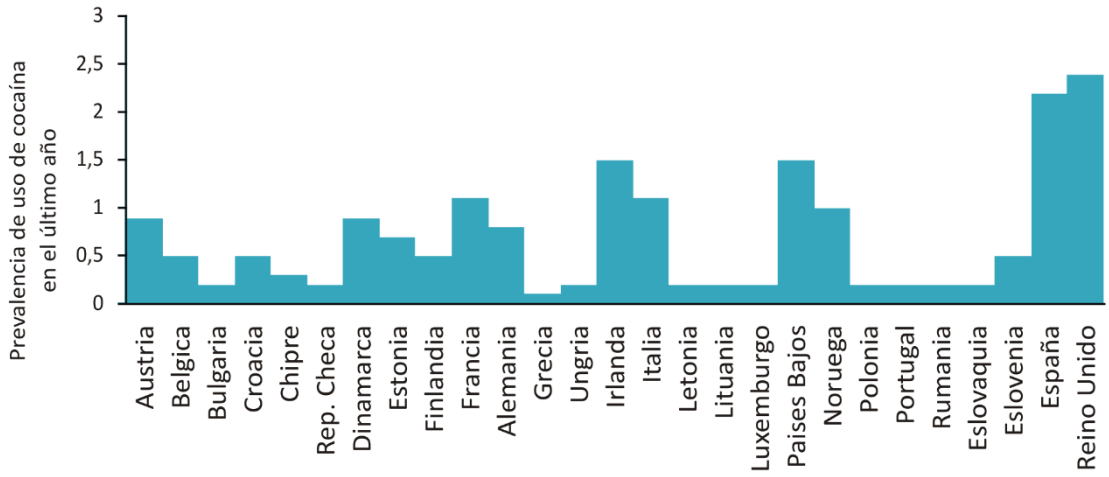
Fuente: World Drug Report 2013 (UNODC 2013b)

Actualmente se registra según el World Drug Report de 2016 (14) un discreto descenso en el consumo de cocaína en la mayoría de los mercados del mundo, incluidos EEUU y Europa, aunque algunas regiones como Oceanía, Asia y algunos países como Brasil presentan una tendencia contraria con elevación de las prevalencias de consumo, sobre todo entre jóvenes (Figura 4).

Aproximadamente 1,6 millones de estadounidenses mayores de 12 años (0,6% de la población) consumieron cocaína en el último mes, más frecuentemente hombres (1%), que en mujeres (0.3%) (10;90;91). Este consumo fue mayor entre los jóvenes de 18 a 25 años con un 1.1% ese año, aunque con tendencia descendente en este grupo de edad desde el 2005 (2,6%). En los grupos de 12-17 y >26 años encuestados, el consumo se mantiene estable desde ese año, presentando prevalencias de 0,2% y 0,6% en 2012 respectivamente (10;90;91). Sin embargo, entre adultos de 50 a 64 años ha aumentado en la última

década (2002 a 2012) el consumo de drogas ilícitas durante el último mes de un 3.4% a un 7.2%, probablemente reflejando parcialmente el hecho de que parte de la generación del baby boom está alcanzando ese grupo de edad. En la encuesta estadounidense National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) no se han publicado datos desagregados para consumo de cocaína en mayores de 50 años, pero la encuesta realizada desde 1975 en cohortes de estudiantes de EEUU, "Monitoring the future" (92), reveló en 2012 prevalencias de consumo de cualquier forma de cocaína alguna vez en la vida en encuestados de 50 años de un 46%, de un 1.8% para consumo en los últimos 12 meses y de un 1% para consumo en el último mes. En estudiantes aumentó este consumo desde 1991 hasta 1998 y a partir de ese año se observó un ligero descenso hasta 2012, sobre todo entre los adolescentes de 18 años.

Figura 5: Prevalencia del consumo de cocaína durante el último año entre adultos (de 15 a 64 años) en Europa. Últimos datos disponibles.



Fuente: Boletín estadístico Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías (OEDT) (EMCDDA 2016b)

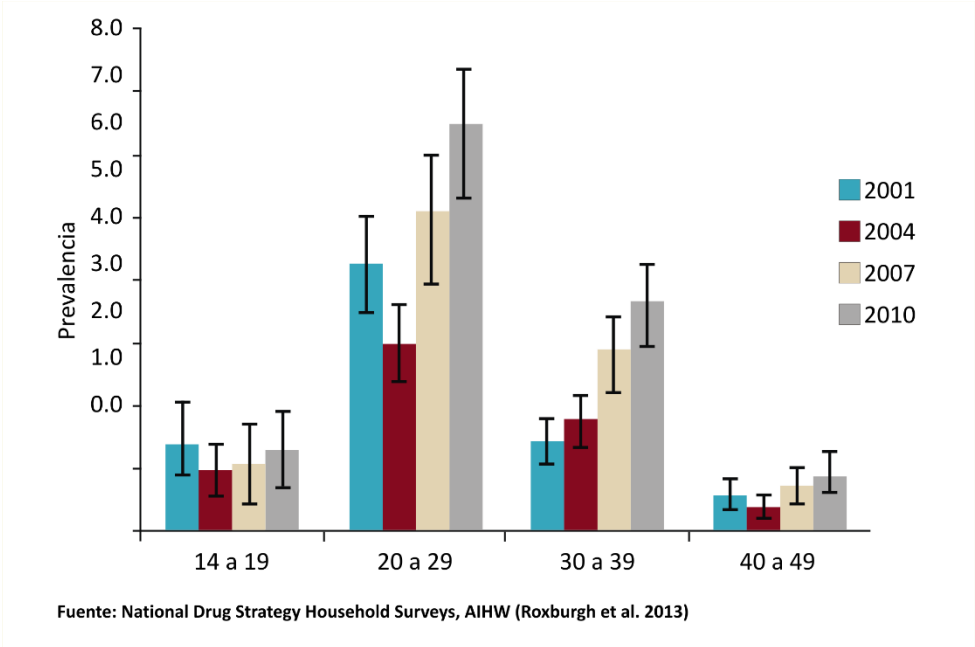
El consumo de crack, un serio problema en EEUU desde los años ochenta, ha mantenido su tendencia descendente según el NSDUH (18), alcanzando en 2012 una prevalencia en población adulta del 0.1% para consumo actual de crack y de <0,1% para el inicio de consumo de crack. En 2012 las prevalencias de consumo de crack en el último año en estudiantes se sitúan entre 0.3% y 1.2% (92).

Australia informó en 2014 (93) una prevalencia de consumo de cocaína alguna vez en la vida en >14 años de 7.3% y de 2.1% en los últimos 12 meses, con tendencia a aumentar desde el 2004 y predominio en hombres (Figura 6).

Europa ha experimentado también un aumento progresivo del consumo de cocaína, que solo en los últimos dos años parece mostrar signos de estabilizarse, aunque existen grandes diferencias entre los países. Al igual que en EEUU, es la segunda droga ilegal más consumida después del cannabis, con unos 14,5 millones de europeos declarando haberla probado alguna vez en la vida (89). Según el último informe anual del EMCDDA (89), la cocaína continúa siendo en 2012 la droga estimulante ilegal más consumida en

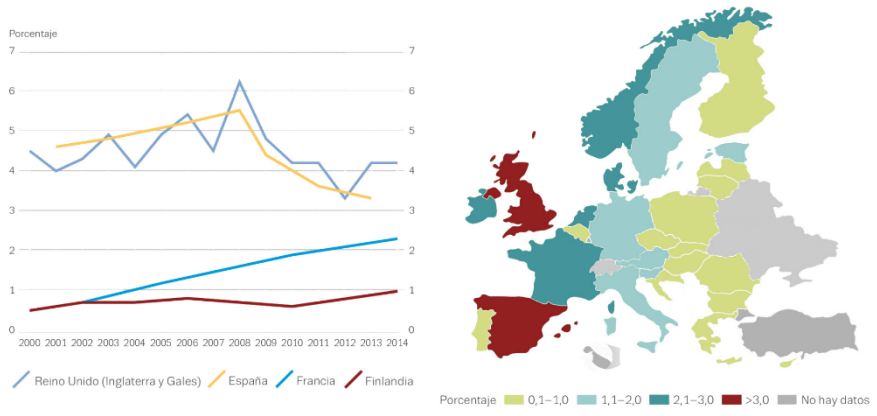
Europa, mayoritariamente en su forma de clorhidrato y concentrándose el 90% de los consumidores en solo 5 países del sur y este del continente (Alemania, España, Italia, Países Bajos y Reino Unido) (89).

Figura 6: Tendencias en la prevalencia de consumo en el último año de cocaína en Australia, según edad. 2001-2010



Las prevalencias nacionales varían de un 0,3% en Rumanía a un 9,6% en Reino Unido para el consumo alguna vez en la vida y aunque no se dispone de datos sobre el consumo reciente para la mayoría de los países, se estima que 2,5 millones (1.9%) de europeos jóvenes (de 15 a 34 años), consumieron cocaína en el último año. Varios países (Dinamarca, Irlanda, España y Reino Unido) informan de altas prevalencias de consumo en el último año en adultos jóvenes (2,5-4,2%), aunque se observan signos de estabilización en encuestas recientes, tras alcanzar prevalencias máximas en 2008 (Figura 7). En estudiantes de 15 a 16 años las prevalencias de consumo alguna vez en la vida fluctúan entre el 1% y el 4% en Europa.

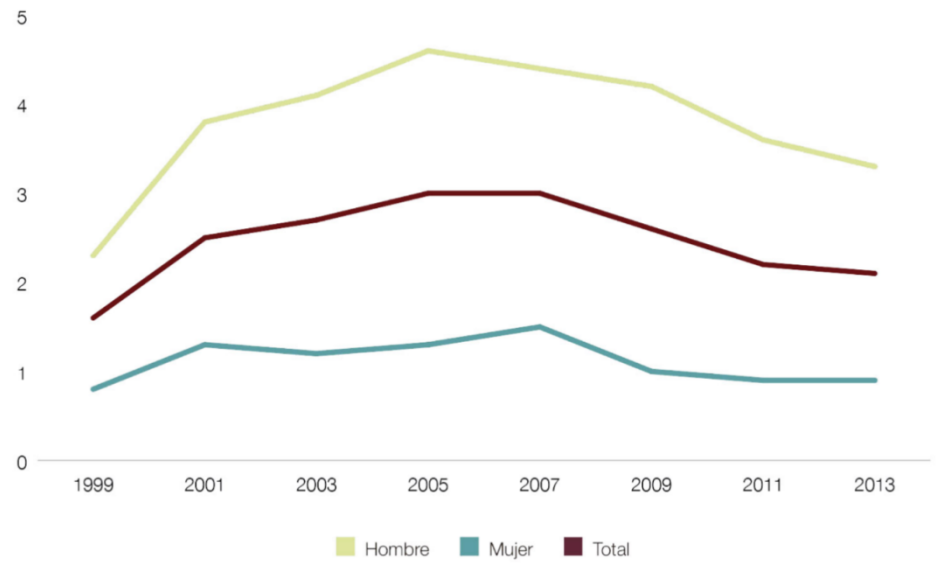
Figura 7: Prevalencia del consumo de cocaína en el último año en adultos jóvenes (15-34 años): tendencias seleccionadas (izquierda) y datos recientes (derecha) en Europa.



Fuente: Informe Europeo sobre Drogas 2016, OEDT (EMCDDA 2016a).

España reportó en 2011 que el 10.2% de la población entre 15 y 64 años había probado alguna vez en la vida la cocaína, un 2.6% durante el último año y un 1,2% durante el último mes, con tendencia a disminuir el consumo reciente y mayor prevalencia en hombres (Figura 8).

Figura 8: Evolución de la prevalencia de consumo de cocaína en polvo en los últimos 12 meses en la población de 15-64 años según sexo (porcentajes). España, 1999-2013



Fuente: Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015 (OED 2015)

En estudiantes de 14 a 18 años un 3.9% la había consumido alguna vez en la vida cocaína, un 2,6% en los últimos 12 meses y un 1.5% en el último mes, presentando mayores prevalencias en chicos y estudiantes de mayor edad, igualmente mostrando una tendencia descendente (94). No se han publicado datos oficiales de prevalencias de consumo para el grupo de edad de adultos mayores de 50 años en países europeos.

En Europa solo unos pocos países informan de problemas con el consumo de crack y muy pocos aportan datos. Uno de ellos es España, que incluye en su encuesta para estudiantes desde 2006 el consumo de cocaína base o crack, registrándose prevalencias relativamente altas de experimentación con crack entre los estudiantes de 14-18, pero con tendencia a disminuir. La prevalencia de consumo alguna vez en la vida de crack fue de 2,6% en 2006, de 2,4% en 2008 y de 2% en 2010 (94). En 2009/10, Reino Unido estimó el consumo de crack en la población adulta en el 0,54%, pero señaló que muchos se solapan con el consumo problemático de otras sustancias, como la heroína (89), al igual que en estudios realizados en otros países (13;95-97).

1.2.1.2 Extensión y tendencias del consumo problemático. Sistemas rutinarios de información.

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías define el consumo problemático como un consumo por vía parenteral o consumo habitual o de larga duración de opiáceos, cocaína o anfetaminas (89;98). Por sus implicaciones en la salud pública, la extensión y tendencias del consumo problemático se monitoriza en la mayoría de países desarrollados utilizando como indicadores los datos de admisiones a tratamiento por abuso de cocaína, de urgencias relacionadas con cocaína y de la mortalidad directamente relacionada con cocaína (98-100). A continuación se resumen los resultados más destacados en relación a estos indicadores.

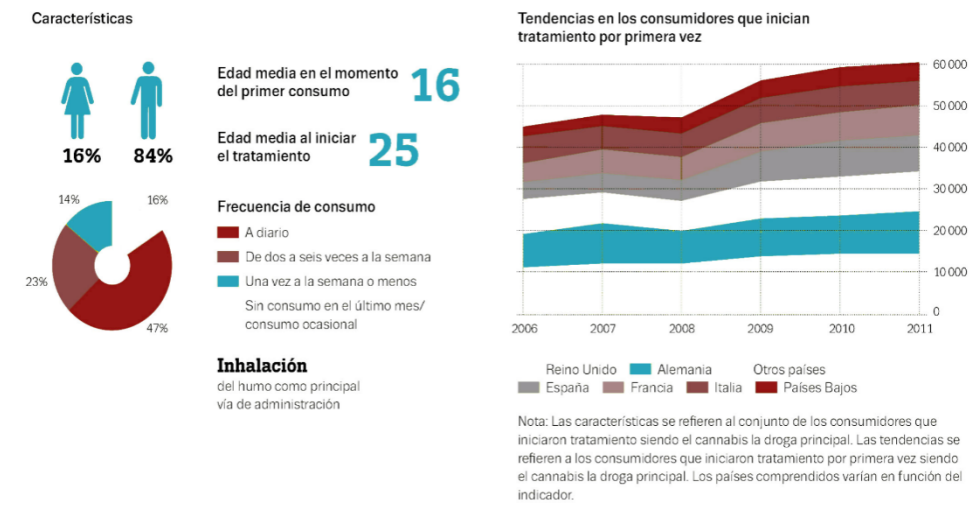
Admisiones a tratamiento por abuso de cocaína

Se estima que en el mundo solo una de cada seis personas con un consumo problemático ha accedido a tratamiento en el 2012(13), variando esta cifra según las disparidades que existen en la disponibilidad y facilidad de acceso a los tratamientos y las deficiencias en los sistemas de monitoreo de la demanda de tratamiento en los diferentes países. Uno de cada 18 consumidores problemáticos recibió tratamiento en África en 2011, uno de cada 11 en Europa y uno de cada 3 en EEUU. En EEUU el porcentaje de tratamiento en los que la cocaína fue la primera droga de consumo disminuyó desde 1995 (17%) a 2005 (14%) y a 2011 (7%). La vía de administración más frecuente utilizada por los consumidores admitidos a tratamiento en EEUU fue la pulmonar, y la forma de cocaína predominante el crack (89;90).

En Australia también descendieron las demandas de tratamiento por cocaína desde 2009, pese a la tendencia en aumento de la prevalencia de consumo, representando estas solo el 0,3% de todas las demandas de tratamiento (89;101).

Europa (89) ha mostrado el aumento más llamativo desde los años noventa del número de solicitudes de tratamiento relacionadas con cocaína, comparado con la demanda global por consumo de drogas, aunque con grandes diferencias entre países y una tendencia a estabilizarse en los últimos años. En 2011 el 41.4% de las demandas de tratamiento en España fueron por cocaína y en Países Bajos el 24.6%. En contraste, cinco países europeos reportaron menos del 1% de las demandas de tratamiento por cocaína, señalando que la mayoría de las solicitudes se concentran en los países con prevalencias de consumo más elevadas. El número de consumidores que iniciaron tratamiento por primera vez en Europa teniendo cocaína como droga principal aumentó de 35 000 en 2006 a 37 000 en 2009 y posteriormente se redujo a 31 000 en 2011. La proporción de tratados por abuso o dependencia de cocaína (principalmente en polvo) en 2011 con respecto al total de tratados por drogas es del 14%, y el 84% de estos son hombres (Figura 9) (89;102).

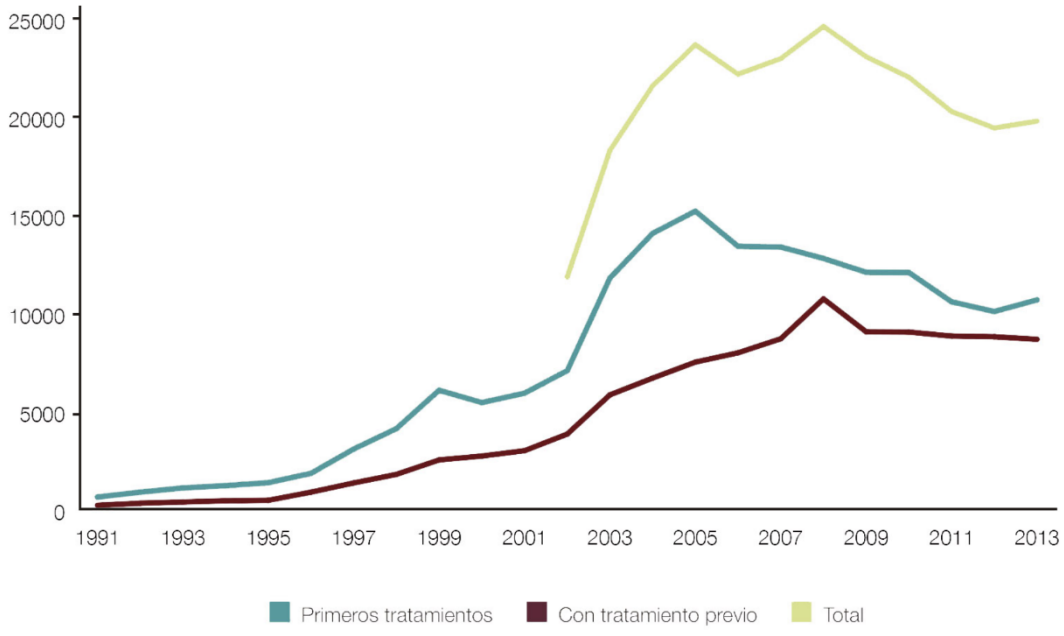
Figura 9: Características de consumidores de cocaína en tratamiento en Europa. 2011



Fuente: Informe Europeo sobre Drogas 2016, OEDT (EMCDDA 2016)

En España (103), entre 1996 y 2005 se produjo un fuerte aumento de las admisiones a tratamiento por cocaína, llegándose a multiplicar por ocho y afectando el aumento tanto a los tratados por primera vez en la vida, como a los tratados previamente. Sin embargo, desde 2005 desciende el número de tratados por primera vez en la vida (15.258 en 2005, 13.429 en 2007 y 11.827 en 2010), y desde 2009 el número de personas tratadas por cocaína que ya habían sido tratadas previamente por la misma droga, también presenta una caída (Figura 10).

Figura 10: Porcentaje de episodios de urgencias hospitalarias relacionadas con el consumo de drogas, según tipo de droga. España*, 1996-2013



Nota: El sumatorio puede no coincidir debido a la existencia de desconocidos en la variable tratamiento previo.
Fuente: Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015 (OED 2015)

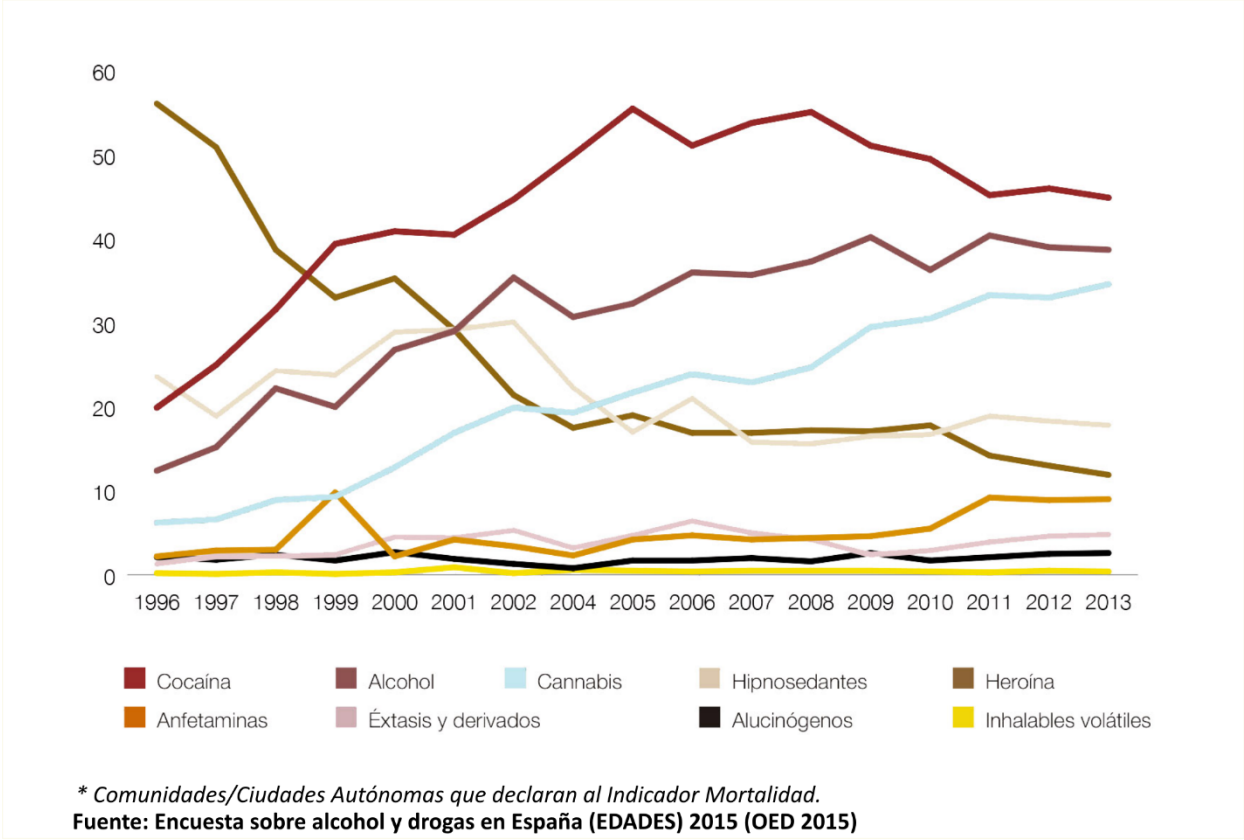
Entre los admitidos a tratamiento por abuso o dependencia de cocaína en 2009 en España, predominaba el consumo de clorhidrato de cocaína (42,6%), frente a la cocaína base o crack (1.4%) y la vía intranasal o esnifada (81.3%), frente a la fumada (14.7%), la parenteral (2.1%) u otras (2%) (103).

Urgencias relacionadas con el consumo de cocaína

En EEUU (104), las visitas a los a los servicios de urgencias hospitalarias con mención de cocaína, aumentaron un 33% entre 1995 y el 2002, subiendo de 58 a 78 menciones por cada 100.000 habitantes. A partir de esta fecha se ha desacelerado esta tendencia, según los últimos datos del Drug Abuse Warning Network en 2011 (104), aunque la cocaína continuaba siendo la droga ilegal que causó más visitas entre el total de las relacionadas con estas sustancias (40.3 %). Aunque en Europa no se recogen las urgencias con

mención de drogas de forma sistemática (89), algunos países vienen informando de un aumento de los indicadores de urgencias hospitalarias por problemas relacionados con la cocaína desde finales de la década de los 90. La mayoría de los casos corresponden a hombres jóvenes y el fenómeno parece haber alcanzado un máximo en 2008 en España y en el Reino Unido. Este indicador muestra una tendencia descendente en España, aunque la cocaína continúa siendo la sustancia cuyo consumo se mencionó más frecuentemente en la historia clínica de urgencias en 2010 con 58,6% de los episodios (103)(Figura 11).

Figura 11: Evolución de la proporción de urgencias directamente relacionadas con el consumo de sustancias psicoactivas con mención de heroína o cocaína (%). España, 1996-2010.



En 2007, la vía de administración de cocaína que con mayor frecuencia referían los consumidores de cocaína en los servicios de urgencias en España fue la intranasal o esnifada (46,2%), seguida de la vía inyectada (30,1%) y la pulmonar o fumada (20,7%) (105).

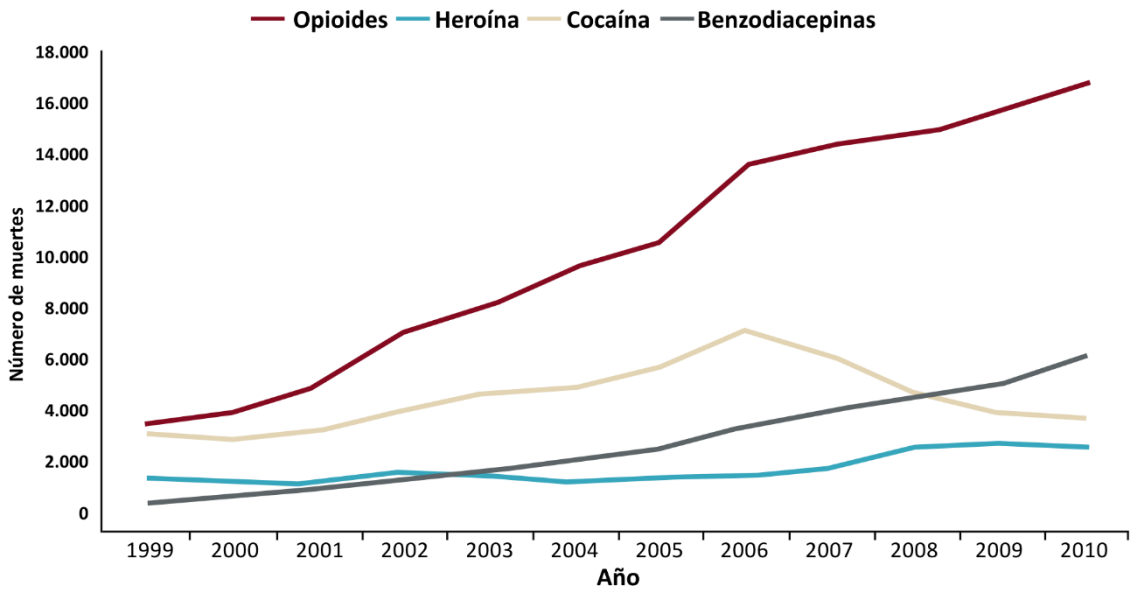
Mortalidad directamente relacionada con la cocaína

El impacto del consumo de cocaína en la mortalidad no está bien estudiado debido a que no siempre se sospecha su implicación en fallecidos y por lo tanto no se registra, ni investiga su consumo (98;106). Tampoco se realiza una investigación toxicológica completa por protocolo en todas las muertes accidentales, en las que el consumo de esta sustancia podría verse implicado. Además, la codificación e identificación de estas muertes es más complicada que la de aquellas causadas por heroína, por lo que resulta difícil cuantificarlas. Las escasas estimaciones realizadas son para muertes causadas por el uso de drogas ilícitas en general, sin proporcionar datos desagregados para cocaína y con serias limitaciones, debido a que el consumo de cocaína es ilegal, se encuentra estigmatizado y se realiza oculto (89;97). Los datos procedentes del estudio mundial Global Burden of Disease Study indican una tendencia descendente para el número de fallecidos por cocaína a nivel mundial, llegando a 549 fallecidos/100 000 habitantes (107). Sin embargo, en una reciente revisión de datos de mortalidad de 187 países, Degenhardt et al. (108) encontró un exceso de mortalidad en personas con dependencia a la cocaína que se estimaba en 25 000 (6 000-22 000) años de vida perdidos (AP) para ambos sexos, 15 000 (4 000-13 000) AP en mujeres y 5 000 (1 000-4 000) AP en hombres. En otra revisión con datos de mortalidad por cocaína seleccionados de 7 estudios de cohortes, encontró Tasas de Mortalidad Crudas elevadas (048-6.16/100personas y año) y señala que las variaciones se relacionan probablemente con diferencias en el estado general de salud, la prevalencia de VIH, las vías de administración y el acceso a atención médica entre las poblaciones estudiadas (88). Otro estudio reciente realizado en España ha encontrado una mortalidad 5 veces superior a la de la población general en consumidores de cocaína que nunca o solo esporádicamente habían consumido opiáceos, excluyendo los de prescripción médica (109).

No obstante, EEUU ha registrado un descenso de las muertes relacionadas con cocaína desde el 2006 (90) (ver Figura 12), probablemente relacionado con el descenso en el consumo problemático de crack.

Finalmente, en Australia las muertes relacionadas con cocaína registradas son escasas en 2009, con 5 fallecidos reportados a causa de cocaína y 23 fallecidos en los que la cocaína se consideró una causa contribuyente. Se registraron picos en esta mortalidad en el 2006 y 2011, pero los datos recogidos no son fiables (93). Según algunos informes nacionales de países europeos (89), en 2006 se registraron más de 450 muertes relacionadas con cocaína, repartidas entre 15 estados miembros de la comunidad europea. En comparación, en 2011 se notificaron en 17 países al menos 475 muertes directamente relacionadas con la cocaína, aunque con frecuencia acompañada de otras drogas. Otros datos apuntan a un aumento del número de muertes inducidas por drogas en las que se detecta cocaína en países europeos, pero la falta de datos comparables hace imposible describir la tendencia europea.

Figura 12: Muertes relacionadas con drogas en EEUU, 1999-2010

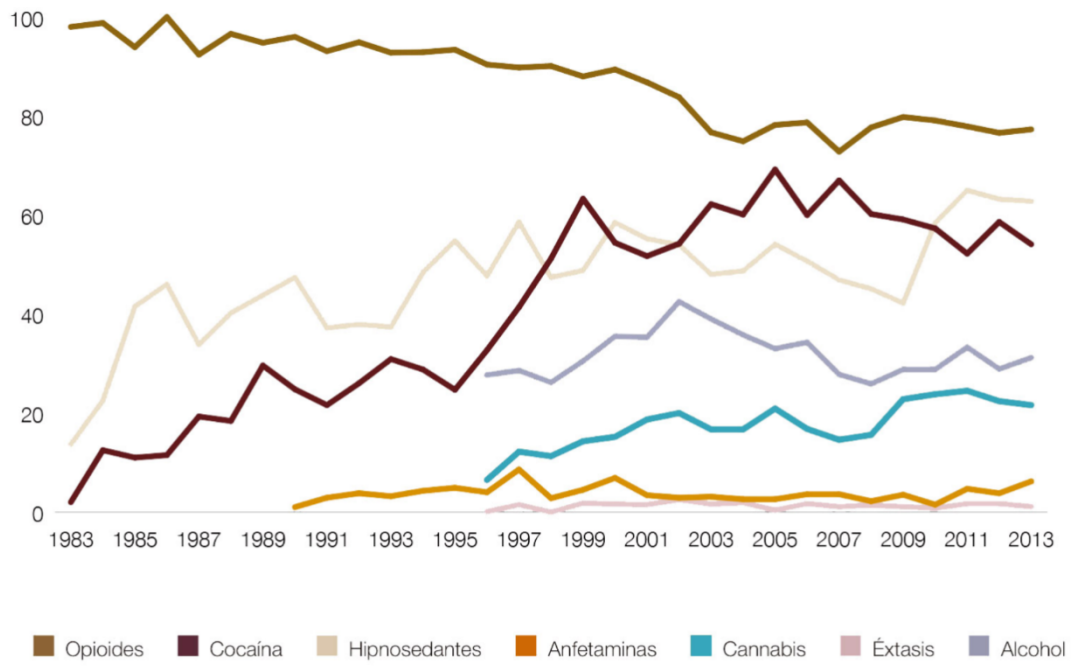


** La tendencia ascendente es estadísticamente significativa*
Fuente: National Vital Statistics System, EEUU 2012(SAMHSA 2013b).

Datos recientes de España (110) y también en el Reino Unido, indican un descenso en el número de esas muertes desde 2007 aunque en general, las muertes por intoxicación aguda por cocaína parecen

ser relativamente infrecuentes. En España se detectó cocaína o sus metabolitos en el 57.3% de los fallecidos, sólo superado por los opiáceos (79.1%) (Figura 13).

Figura 13: Porcentaje de muertes por reacción aguda tras el consumo de sustancias psicoactivas, según el tipo de sustancia detectado en el análisis toxicológico. España*, 1983-2013



** Comunidades/Ciudades Autónomas que declaran al Indicador Mortalidad.*
Fuente: Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015 (OED 2015)

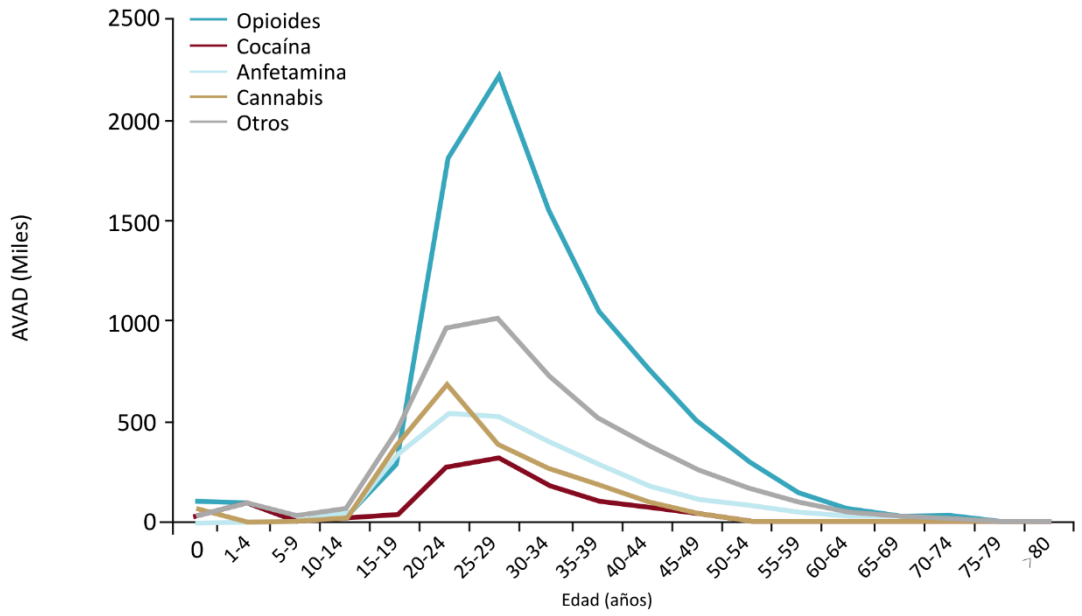
n 2010 se frenó la tendencia descendente en España en los fallecimientos por reacción aguda a sustancias psicoactivas en cuyos análisis toxicológicos se detectó cocaína y no opioides o solo cocaína, después de multiplicarse esta proporción desde los años ochenta (1%) (105). En un 5.8% de las muertes registradas se detectó únicamente cocaína y en un 18.2% cocaína y alguna sustancia no opioide.

Carga de enfermedad por consumo de cocaína

Debido a la variabilidad en los datos relacionados con el consumo de cocaína, así como las dificultades que existen para establecer los nexos causales entre diversos cuadros patológicos y el uso de

cocaína, resulta muy difícil estimar la carga de morbilidad y mortalidad atribuible al consumo de cocaína y determinar la carga de enfermedad derivada de su consumo. En el estudio Global Burden of Disease Study (107) se estimó que a nivel mundial los trastornos relacionados con cocaína eran responsables de una pérdida de algo más de un millón de años de vida ajustados por discapacidad (95% IC 649 986-1 740 390) en 2010 para ambos sexos, mostrando una tendencia descendente en la mayoría de las regiones del mundo. Varias publicaciones (88;96;108) que estudian la carga de enfermedad para el conjunto de drogas ilícitas, apuntan a que esta varía según las pautas de consumo y que es mayor en consumos IV, en países desarrollados y en varones. Degenhard et al. (108) estimó la pérdida global de años de vida ajustados por discapacidad por dependencia a la cocaína en 1,110,000 para el año 2010, correspondiendo el 70% al sexo masculino y asumiendo la mayor parte de la carga los países desarrollados como EEUU, Reino Unido y Australia (Figura 14). Además estima una pérdida de 1-2 millones de años de vida ajustados por discapacidad (95% IC 1-3.6millones) a causa del riesgo de contraer VIH y de 502 000 años de vida ajustados por discapacidad (95% IC 286 000-891 000) a causa del riesgo de infectarse con Hepatitis C (VHC), en relación con la administración IV de drogas ilícitas. Y una pérdida de 324 000 años de vida ajustados por discapacidad (95% IC 109 000-682 000) por riesgo de suicidio en dependientes a la cocaína (108).

Figura 14: Carga de enfermedad total en años de vida ajustados por discapacidad por dependencia a drogas, por edad y sexo en 2010.



Fuente: Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. (Degenhardt et al. 2013).

Podemos resumir la epidemiología del consumo de cocaína señalando que en regiones tradicionalmente consumidoras de esta sustancia, dentro de su alto consumo, se aprecia una estabilización en la prevalencia del mismo con discretos descensos en las cifras, aunque en otras regiones del mundo, como Oceanía, se observen prevalencias ascendentes en los últimos años. Esta tendencia se confirma en indicadores como el número de admisiones a tratamiento, el número de urgencias y la mortalidad relacionadas con cocaína, que en general han mostrado signos de estabilización en los últimos años. Aun así continúan observándose prevalencias elevadas en EEUU y Europa, fundamentalmente en adultos jóvenes y varones (Figura 14). En EEUU se reporta además una discreta elevación en el consumo entre personas mayores de 50 años, que podrían estar relacionados con los cambios demográficos que sufre este país actualmente. Al igual que en otros países desarrollados, disminuye la población joven en EEUU, tradicionalmente considerada de riesgo para el consumo de cocaína, y aumenta la edad de los consumidores pertenecientes a la generación del baby boom. Al no disponer de datos desagregados para

este grupo etario en la mayoría de los países no es posible determinar si se trata de un fenómeno global, pero tampoco se puede descartar. Adicionalmente estudios que estiman la carga de enfermedad, arrojan importantes pérdidas de años de vida ajustados por discapacidad por trastornos relacionados con cocaína y aunque presentan importantes limitaciones metodológicas, todo parece indicar que los sesgos que presentan infraestiman la carga derivada del consumo de cocaína.

1.2.2 Estimulantes del tipo anfetamínico

Los estimulantes tipo anfetamínicos son un grupo de sustancias no muy bien definido, por lo que con frecuencia resulta difícil comparar datos entre países o incluso encuestas. La mayoría de encuestas poblacionales utilizan definiciones desiguales a la hora de estudiar ETA o incluso realizan encuestas por sustancias, sin agrupar. Pese a estas dificultades se describen en este apartado los datos más relevantes en un intento de dibujar la situación actual del uso de ETA.

1.2.2.1 Magnitud, tendencia del consumo. Encuestas poblacionales.

Según el World Drug Report de 2016 (14) aunque zonas como Europa o EEUU presentan una situación relativamente estable, el mercado ilícito mundial de ETA se encuentra en expansión, sobre todo a expensas de algunas regiones como Oceanía y Asia donde se han establecido firmemente en los mercados de drogas ilícitas de todo el mundo (Figura 15). Los niveles de uso de algunos ETA a menudo superan a los de heroína y/o cocaína (14;56). Países como EEUU informan prevalencias de uso en adultos de 15-64 años para el año 2014 de 0,3 a 1,5% (14). En este país por ejemplo, 569.000 estadounidenses refieren haber utilizado metanfetamina en el último mes (10;91). Además existen ETA de prescripción

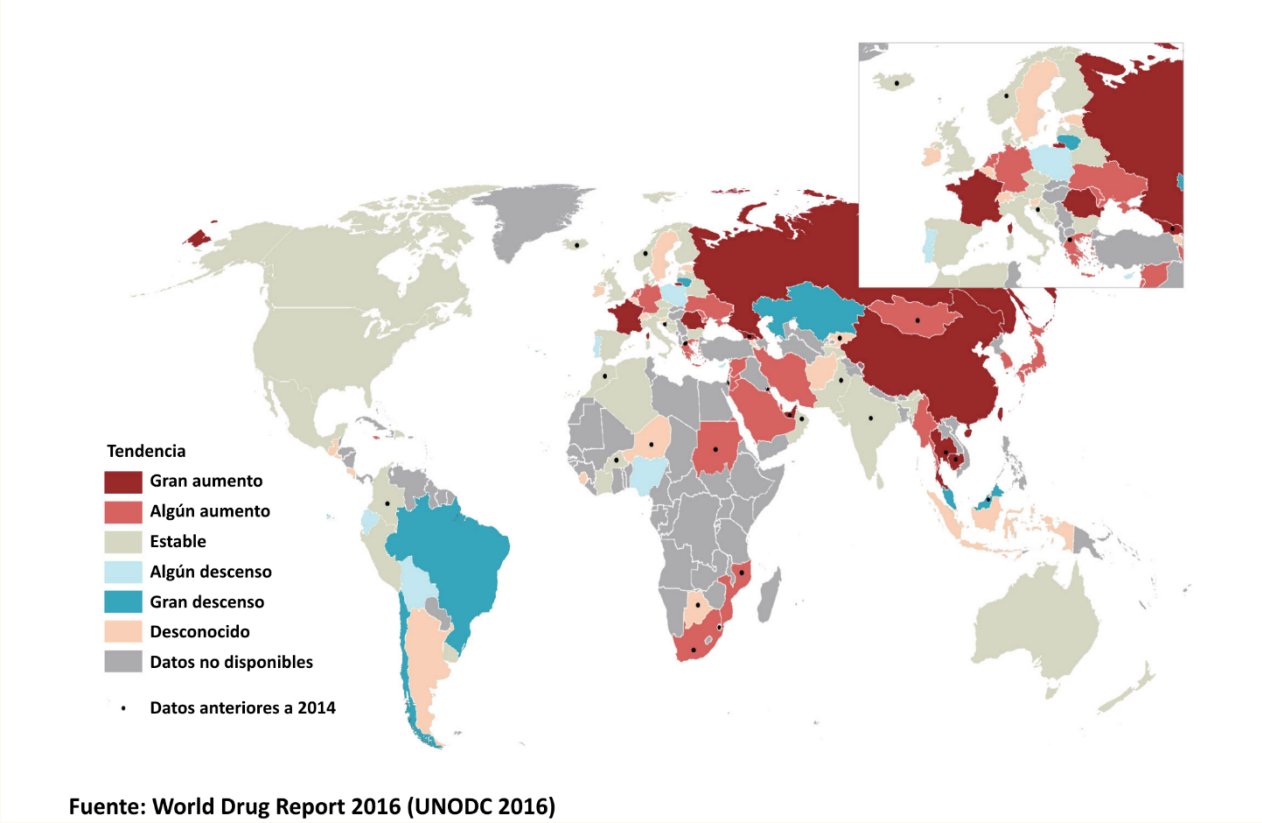
como el metilfenidato susceptibles de ser utilizados como drogas de abuso y su mal uso ha sido una preocupación creciente para la salud pública en diferentes regiones del mundo (52).

Figura 15: Número usuarios de ETA estimado global en 2014

Nota: Anfetaminas incluye Anfetamina y Metanfetamina
Fuente: World Drug Report 2016 (UNODC 2016)

La prevalencia global anual del consumo de ETA, incluyendo el uso ilícito de ETA de prescripción, presenta una tendencia ascendente en grandes regiones del mundo como Oceanía (Figura 16) y países selectos de Europa o África.

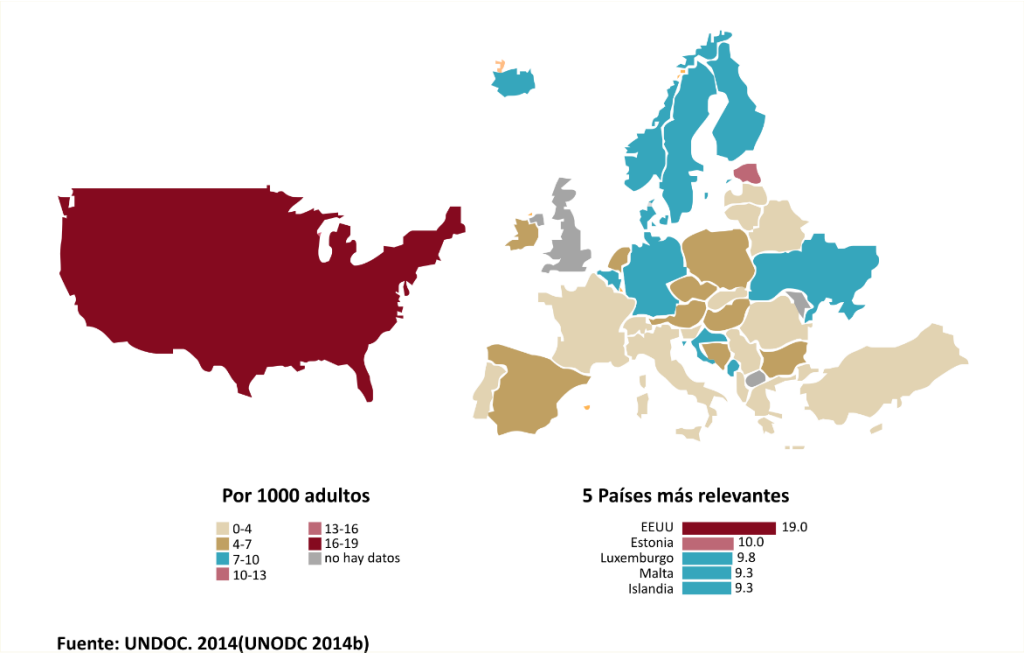
Figura 16: Cambios en las tendencias de uso de Anfetaminas según la percepción de expertos en 2014 o último datos disponibles desde 2010



La mayoría de países europeos registran consumos de anfetamina, MDMA y metanfetamina en el mercado ilícito, existiendo mucha mayor disponibilidad de las dos primeras sustancias. En Europa se estima que aproximadamente 13 millones adultos han consumido MDMA alguna vez en la vida (2,1 millones de adultos jóvenes (15-34 años) en el último año, 1,7 % de este grupo de edad, con prevalencias nacionales que van de menos del 0,3 % al 5,5% (102). Aproximadamente 12,1 millones de personas han probado la anfetamina (102), existiendo grandes variaciones entre regiones. En el Informe Europeo sobre Drogas de 2016 (102) se estima que 1,3 millones (1,0 %) de adultos jóvenes (15-34 años) consumieron anfetamina durante el año pasado, oscilando las estimaciones de prevalencia entre los diferentes países del 0,1 % al 2,9 %. Resulta imposible distinguir el uso de metanfetamina en estos datos, aunque en Europa hasta ahora los informes sobre su uso han sido más bien anecdóticos. Históricamente su uso se ha restringido a la

República Checa, pero recientemente se ha expandido a Eslovaquia, y en los últimos años también se han comenzado a detectar signos de uso incipiente en otros países.

Figura 17: Prevalencia de consumo de ETA en el último año en 2003-2014



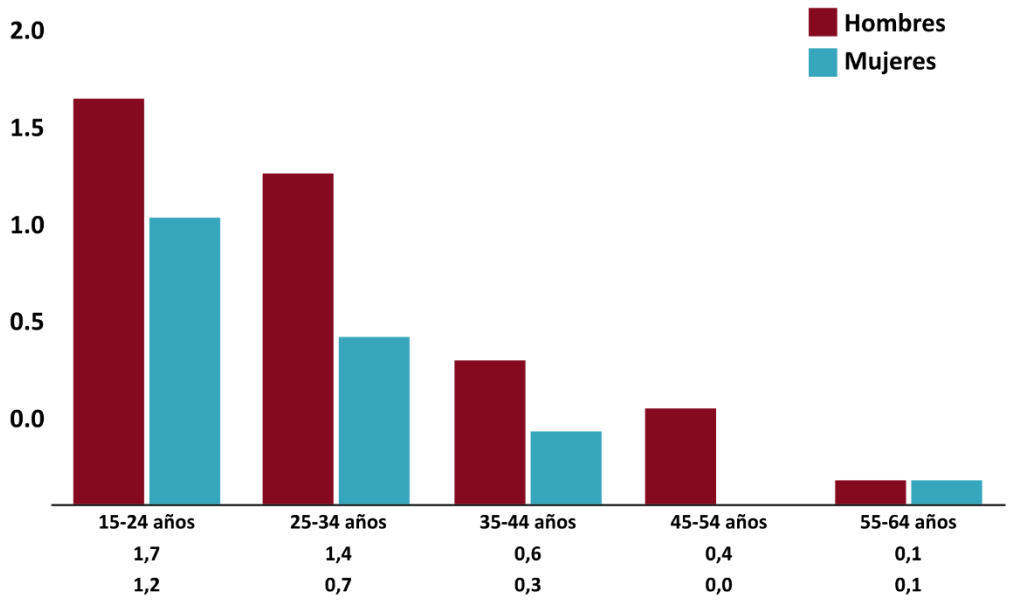
España reportó en EDADES (111) que en 2013 el 3.8% de la población entre 15 y 64 años había probado alguna vez en la vida la anfetamina, un 0.6% durante el último año y un 0,3% durante el último mes, con tendencia a disminuir el consumo reciente y mayor prevalencia en hombres (Figura 18). Así mismo ha permanecido estable en la última década el uso referido de anfetamina en población adulta y la edad media de inicio de este consumo (Figura 19).

La misma encuesta mostraba una prevalencia de uso de MDMA en adultos (15 y 64 años) de 4,3% alguna vez en la vida, 0,7% durante el último año y un 0,2% durante el último mes, con mayor prevalencia en hombres y marcada tendencia a disminuir el consumo reciente, típica de los consumo experimentales.

Tras unos años de discretos ascensos en el uso de esta sustancia desde 2009 la tendencia se muestra levemente descendiente (Figura 20).

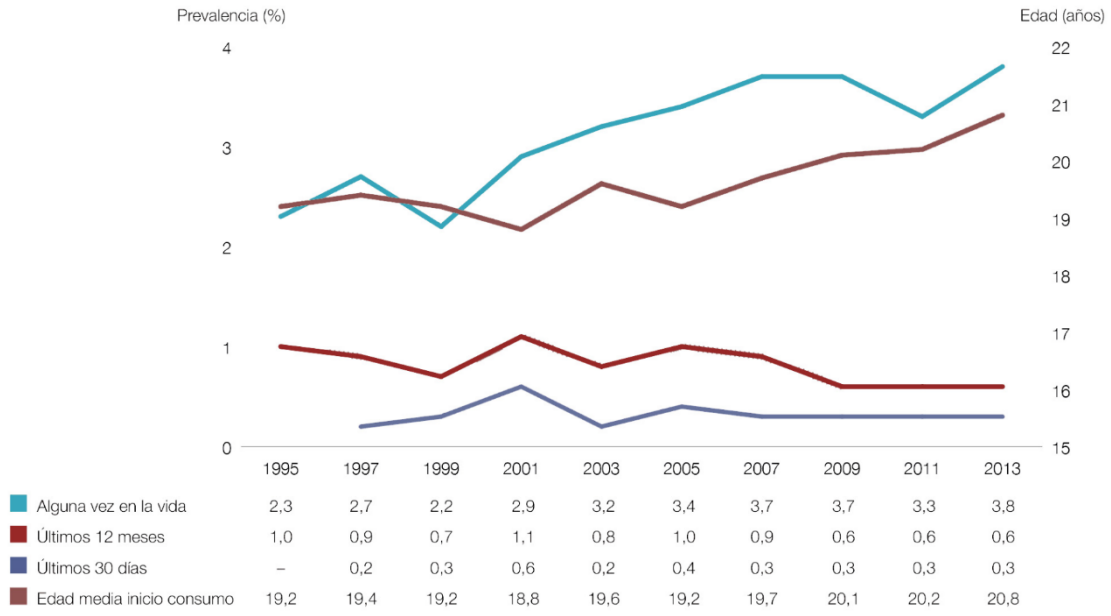
El consumo de otros ETA como la metanfetamina o nuevas sustancias psicoactivas como las catinonas continúa siendo anecdótico en España según esta encuesta (111).

Figura 18: Prevalencia de consumo de anfetaminas en los últimos 12 meses en la población de 15-64 años según grupo de edad y sexo (porcentajes). España, 2013.



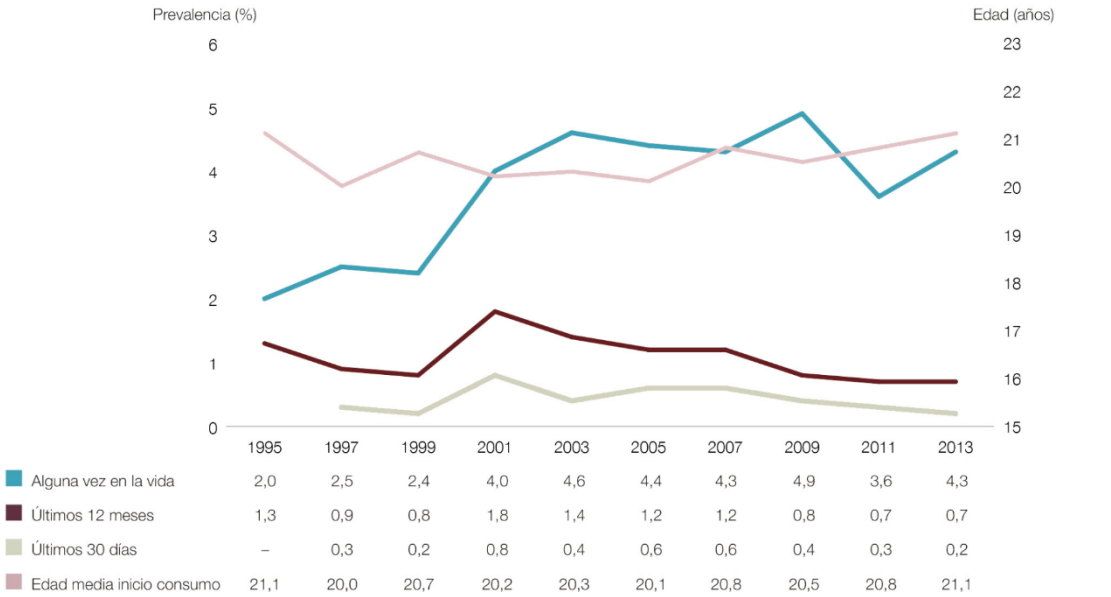
Fuente: Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015 (OED 2015)

Figura 19: Evolución de la prevalencia de consumo de anfetaminas y edad media de inicio en el consumo de anfetaminas en la población de 15-64 años (porcentajes). España, 1995-2013.



Fuente: OEDC. Encuesta sobre Alcohol y Drogas 2015(OEDT 2015)

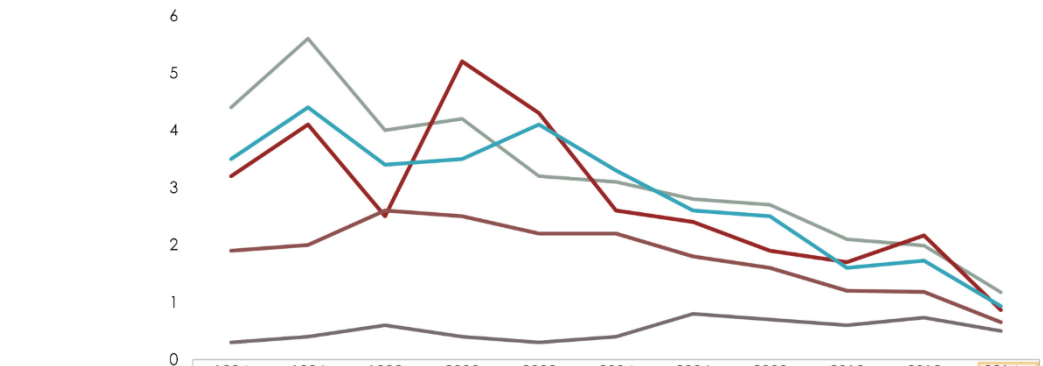
Figura 20: Evolución de la prevalencia de consumo de éxtasis y edad media de inicio en el consumo de éxtasis en la población de 15-64 años (porcentajes). España, 1995-2013.



Fuente: OEDC. Encuesta sobre Alcohol y Drogas 2015(OEDT 2015)

En estudiantes de 14 a 18 años el consumo de anfetamina o MDMA continúa sus tendencias descendentes (Figura 21) y se sitúa en el año 2014 en los niveles más bajos de toda la serie histórica (desde 1995) con prevalencias del 0,9% para el consumo en los últimos 12 meses de ambas sustancias. El consumo de mefedrona, única nuevas sustancias psicoactivas del grupo ETA encuestada, para esta misma frecuencia apenas se da en el 0,5% de los encuestados. En general se presentan mayores prevalencias en chicos y estudiantes de mayor edad (112). Tampoco se han publicado datos oficiales de prevalencias de consumo de ETA para adultos mayores de 50 años en España o Europa.

Figura 21: Evolución de la prevalencia de consumo de anfetamina, éxtasis y otras sustancias en estudiantes de 14-18 años (porcentajes). España, 1994-2014.



	1994	1996	1998	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014
Alucinógenos	4,4	5,6	4	4,2	3,2	3,1	2,8	2,7	2,1	2	1,2
Éxtasis	3,2	4,1	2,5	5,2	4,3	2,6	2,4	1,9	1,7	2,2	0,9
Anfetaminas	3,5	4,4	3,4	3,5	4,1	3,3	2,6	2,5	1,6	1,7	0,9
Inhalables volátiles	1,9	2	2,6	2,5	2,2	2,2	1,8	1,6	1,2	1,2	0,7
Heroína	0,3	0,4	0,6	0,4	0,3	0,4	0,8	0,7	0,6	0,7	0,5

Fuente: OEDC. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España 2014(OEDT 2016)

Lamentablemente no disponemos de encuestas poblacionales que reflejen adecuadamente el uso lícito e ilícito de ETA de prescripción, aunque si se han publicado una serie de estudios que señalan la creciente relevancia que están adquiriendo estos fármacos en los mercados farmacéuticos: el uso de fármacos para el TDAH se triplicó en la década de los noventa a nivel mundial, mientras que el gasto mundial se multiplicaba por nueve (113). Además, varios estudios han señalado que en EEUU, donde se

consume el 80% del Metilfenidato producido en el mundo, se ha cuadriplicado el consumo de psicoestimulantes en las última dos décadas. En Australia se ha triplicado en el mismo período (113-116). Un estudio basado en una encuesta poblacional en EEUU estimaba que el 3.5% de niños menores de 18 años recibían en el año 2008 psicoestimulantes como tratamiento, con una clara tendencia ascendente desde los años noventa (117). En Europa, sin embargo, el consumo siempre ha sido menor, probablemente por un mayor control de la prescripción farmacológica y la demora en el aumento de diagnóstico de casos de TDAH en algunos países (118-120). Uno de los pocos estudios que existen en este entorno señaló, para el año 2011, una prevalencia de uso de psicoestimulantes en pacientes entre 6-12 años de edad vistos en Atención Primaria de 8.63/1000 pacientes (95% CI: 8.34-8.92) en Irlanda, y para Reino Unido de 9.2/1000 pacientes (95% CI: 8.8–9.6). En España se han publicado recientemente diferentes estudios que estiman la prevalencia de tratamiento con psicoestimulantes en diferentes regiones. Para población pediátrica para el año 2009 en Castilla y León fue de 12/1000, y en Navarra de 14,12/1000 (118). En 2015 en Castilla La Mancha se estimó en 13,22 por cada 1000 pacientes pediátricos. Lamentablemente todos estos estudios aportan solo información parcial, que impiden realizar estimaciones para ciertos grupos de población, ciertos fármacos o regiones pequeñas. Además se centran principalmente en señalar el mal uso a la hora de prescribir ETA para TDAH, sin aportan estimaciones sobre la prevalencia de abuso u otros usos fuera de las indicaciones pediátricas. En este sentido tenemos que recurrir nuevamente al entorno estadounidense donde existe un pequeño número de estudios realizados en muestras reducidas de estudiantes y que investigan el abuso de estimulantes de prescripción. En ellos se marcan prevalencias de uso alguna vez en la vida del 8,3%, de uso en el último año de 5,9% y de uso en el pasado mes del 2%. Si bien estos datos no son representativos para población general o mundial, sí parecen señalar un fenómeno en alza o cuanto menos a ser tenido en cuenta en el futuro (121;122).

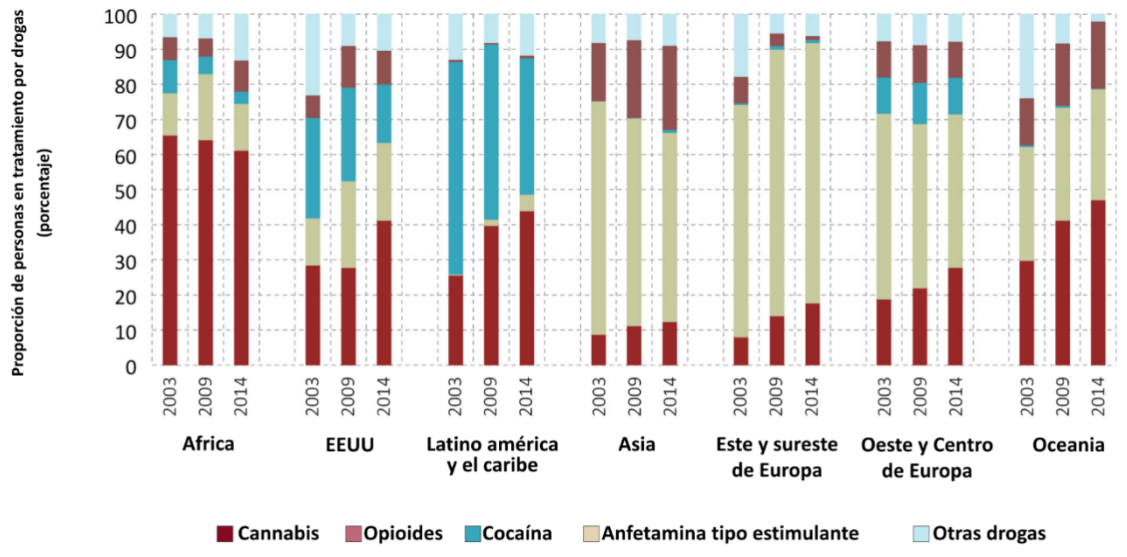
1.2.2.2 Extensión y tendencias del consumo problemático. Sistemas rutinarios de información.

El Observatorio Español de las Drogas y las Toxicomanías considera las ETA como sustancias que pueden producir un consumo problemático, ya sea porque se usan por vía parenteral o porque se realiza un consumo habitual de larga duración (89;98). Como ya explicamos con anterioridad, la extensión y tendencias de estos consumos problemáticos se monitorizan por las implicaciones que tienen para la salud pública. Para ello se utilizan como indicadores las admisiones a tratamiento por abuso de anfetamina, MDMA u otros ETA; el número de urgencias atendidas relacionadas con algún ETA y la mortalidad directamente relacionada con ETA como la anfetamina o la metanfetamina (98-100).

Admisiones a tratamiento por abuso de ETA

A nivel global aproximadamente una de cada seis personas con trastornos por uso de sustancias acceden a tratamiento por ello cada año (14). En ese sentido los ETA continúan siendo un problema, sobre todo en Asia y en Norteamérica, donde se sigue observando un aumento del número de personas en tratamiento por trastornos relacionados con el uso de anfetaminas (Figura 22). Estos demandantes de tratamiento suelen ser más jóvenes que aquellos relacionados con otras sustancias (con una media de 25 años), y cerca del 60% refieren demandar tratamiento por primera vez, lo que es coherente con la tendencia ascendente señalada en el uso de estas sustancias (14).

Figura 22: Admisiones a tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas 2003-2014, según droga principal referida.

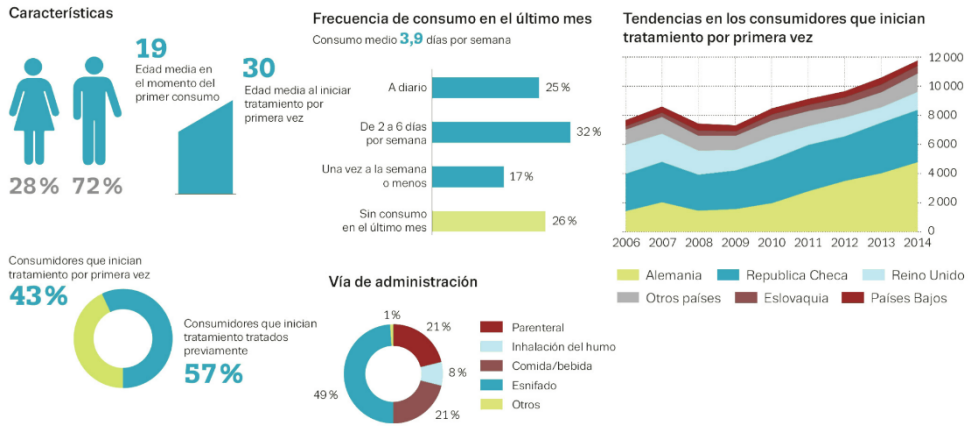


Fuente: UNODC. World Drug Report 2016(UNODC 2016)

El último informe anual del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (102) señala la necesidad de dar mayor prioridad a la identificación de las pautas localizadas de consumo de estimulantes y sus daños resultantes. El consumo de ETA parece mayor en los países de Europa septentrionales y orientales, aunque los problemas relacionados con estos estimulantes resultan cada vez más visibles en casi toda Europa. Resulta particularmente preocupante el incremento en el número de demandas de tratamiento relacionado con las anfetaminas en algunos países, dándose la circunstancia de que casi la mitad de los consumidores que inician tratamiento consumen la droga por vía parenteral. En general, Europa ha registrado un crecimiento del 50 % en el número de consumidores de anfetaminas como droga principal que inician tratamiento por primera vez desde 2006, debido principalmente a los aumentos registrados en Alemania y, en menor medida, en la República Checa. Aproximadamente 32 000 consumidores iniciaron tratamiento en Europa en 2014 refiriendo alguna ETA como droga principal. De estos, 13 000 recibían tratamiento por primera vez representando una proporción considerable en Bulgaria, Alemania, Letonia, Hungría, Polonia y Finlandia. Los consumidores que inician tratamiento por

consumo de metanfetamina como droga principal se concentran en la República Checa y Eslovaquia; juntas representan casi el 95 % de los 8 700 consumidores de esta droga en Europa.

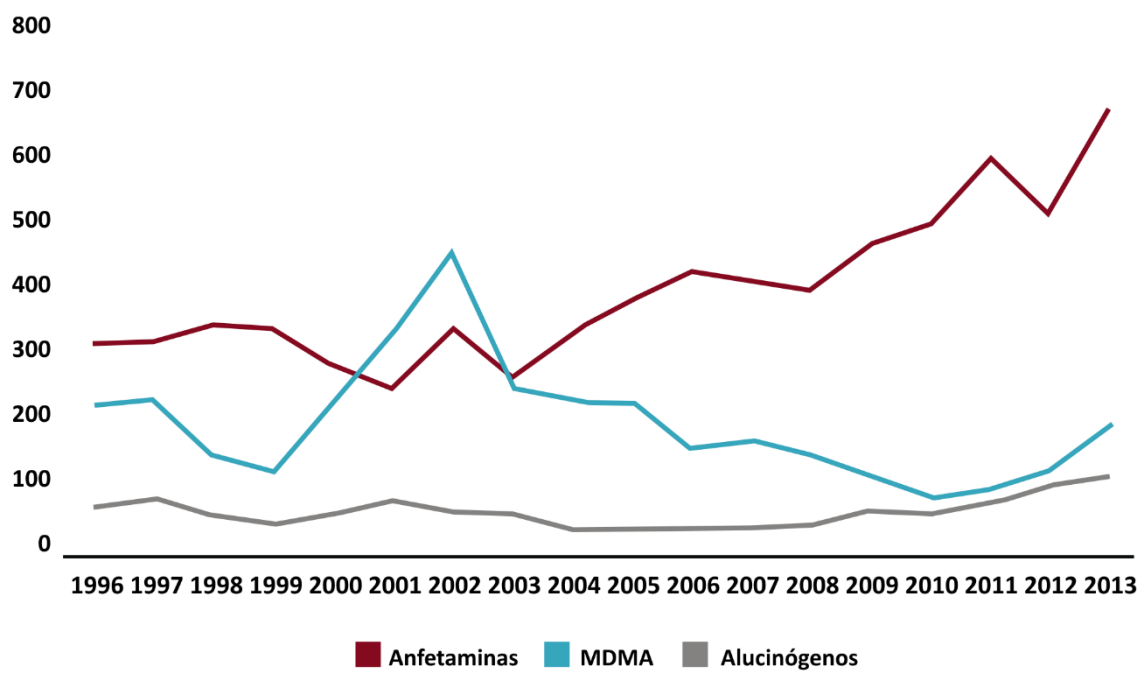
Figura 23: Consumidores de ETA que inician tratamiento en Europa, 2014 o último año disponible.



Fuente: Informe Europeo sobre Drogas 2016.EMCDDA(EMCDDA 2016a)

Entre 1996 y 2013 se produjo en España (111) un importante aumento de las admisiones a tratamiento por anfetamina, duplicándose su número principalmente a expensas de los tratados por primera vez en la vida. El número de admitidos a tratamiento, refiriendo MDMA como principal sustancia presentaba una tendencia descendente hasta que cambió en 2011 (Figura 24).

Figura 24: Número de admisiones a tratamiento por abuso o dependencia de anfetaminas, MDMA o Alucinógenos en España, 1996-2013



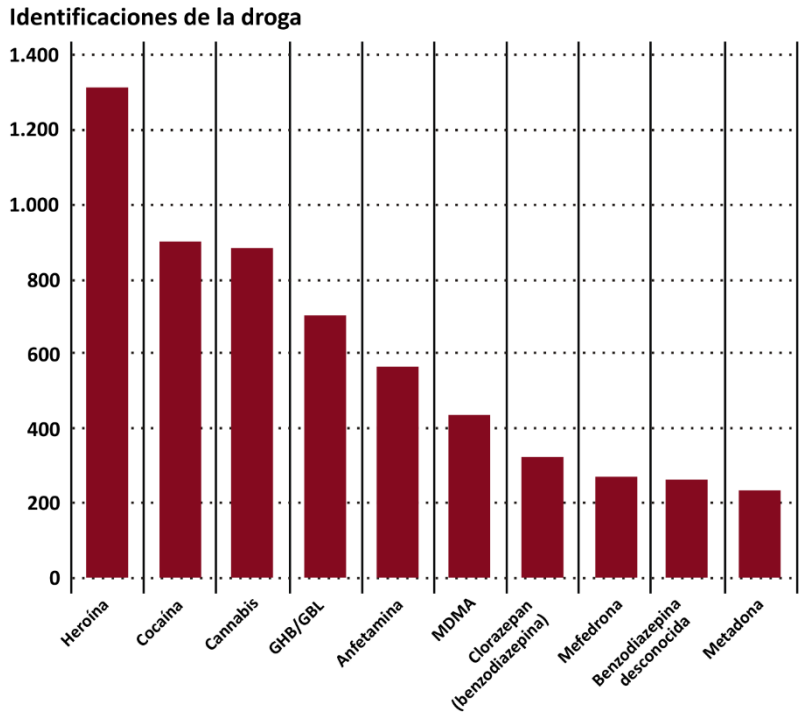
Fuente: Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT).Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Indicador Demanda de Tratamiento. 2015(OEDT 2015)

Urgencias relacionadas con el consumo de ETA

El uso de ETA, ya sea de estimulantes sintéticos, de nuevas sustancias psicoactivas, de medicamentos sin prescripción, o de la combinación de varias de estas sustancias, presenta riesgos y desafíos importantes para profesionales de la salud que deben dar respuesta a emergencias relacionadas con su consumo. La relación entre ese uso y las visitas a servicios de urgencias constituye una fuente excelente de información sobre los daños agudos que pueden producir estas sustancias. Lamentablemente solo unos pocos países recogen de manera rutinaria datos sobre la atención en urgencias relacionada con el uso de ETA, por lo que no se dispone de suficientes datos para realizar estimaciones globales o de regiones del mundo.

En EEUU, por ejemplo, las encuestas poblacionales llevan indicando desde hace varios años una disminución general en el uso de metanfetamina. Sin embargo un informe del Drug Abuse Warning Network de EEUU mostró que las visitas a urgencias relacionadas con el uso de metanfetamina habían aumentado de unos 68.000 en 2007 a unos 103.000 en 2011. Y que en más del 60% de estas visitas el uso de metanfetamina era combinado con al menos otra sustancia. Así mismo el informe estadounidense del Drug Abuse Warning Network de 2013 (90), enfocado en las visitas a urgencias relacionadas con estimulantes de prescripción para el TDAH, señaló que entre 2005 y 2010 el número de estas visitas aumentó de 13.379 a 31.244. Dicho aumento se produjo a expensas de adultos mayores de 18 años sin observarse aumentos significativos entre los niños menores de 18 años. Así mismo aumentaron de 5.212 a 15.585 en el mismo período las visitas a urgencias relacionadas con estos medicamentos. Además se encontró que otros fármacos habían sido usados en casi la mitad (45%) de las visitas y en una quinta parte (21%) drogas ilícitas. Aunque en Europa no se recogen las urgencias con mención de drogas de forma sistemática, en el Informe anual del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías de 2016 se obtuvieron datos a través de hospitales centinela. Entre las sustancias responsables del mayor número de visitas a urgencias señalan varios ETA (Figura 25). Las drogas implicadas en estas visitas diferían según los centros, reflejando probablemente pautas locales de consumo de drogas de riesgo. Por ejemplo, en Oslo las sustancias más frecuentemente mencionadas fueron la heroína y la anfetamina, mientras que en Londres fueron el GHB/GBL, la cocaína, la mefedrona y la MDMA. En todos los casos se encuentran ETA entre las más frecuentemente relacionadas con visitas a urgencias.

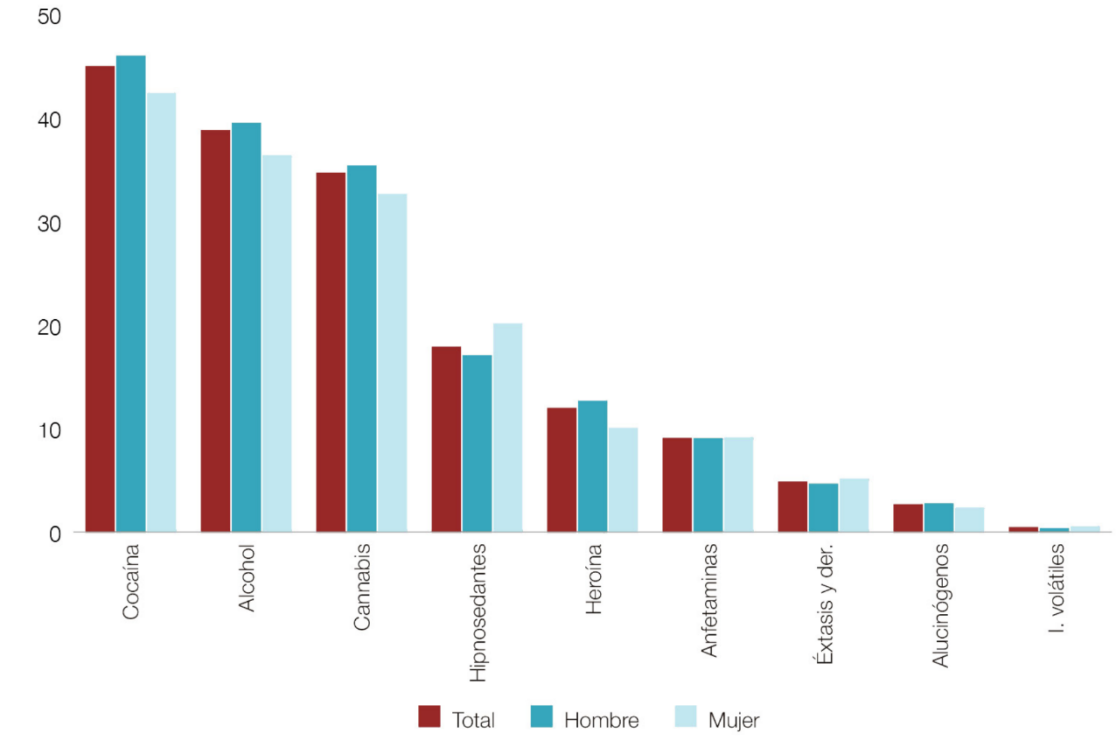
Figura 25: Las diez drogas más citadas en visitas a servicios de urgencias en hospitales centinela europeos en 2014



Fuente: Informe Europeo sobre Drogas 2016.EMCDDA(EMCDDA 2016a)

En España este indicador muestra una tendencia variable para las dos ETA que se recogen: anfetamina y éxtasis o MDMA. Las anfetaminas han mostrado una tendencia ligeramente ascendente durante el periodo 1996-2013, con un aumento en 2011 que se ha estabilizado hasta 2013 (9%). En el uso de MDMA relacionado con visitas a urgencias se aprecia una tendencia ascendente desde 2009, alcanzando en 2013 un 5% (Figura 26).

Figura 26: Porcentaje de urgencias hospitalarias relacionadas con el consumo de drogas ilegales, según tipo de sustancia psicoactiva (total, hombres y mujeres). España*, 2013.



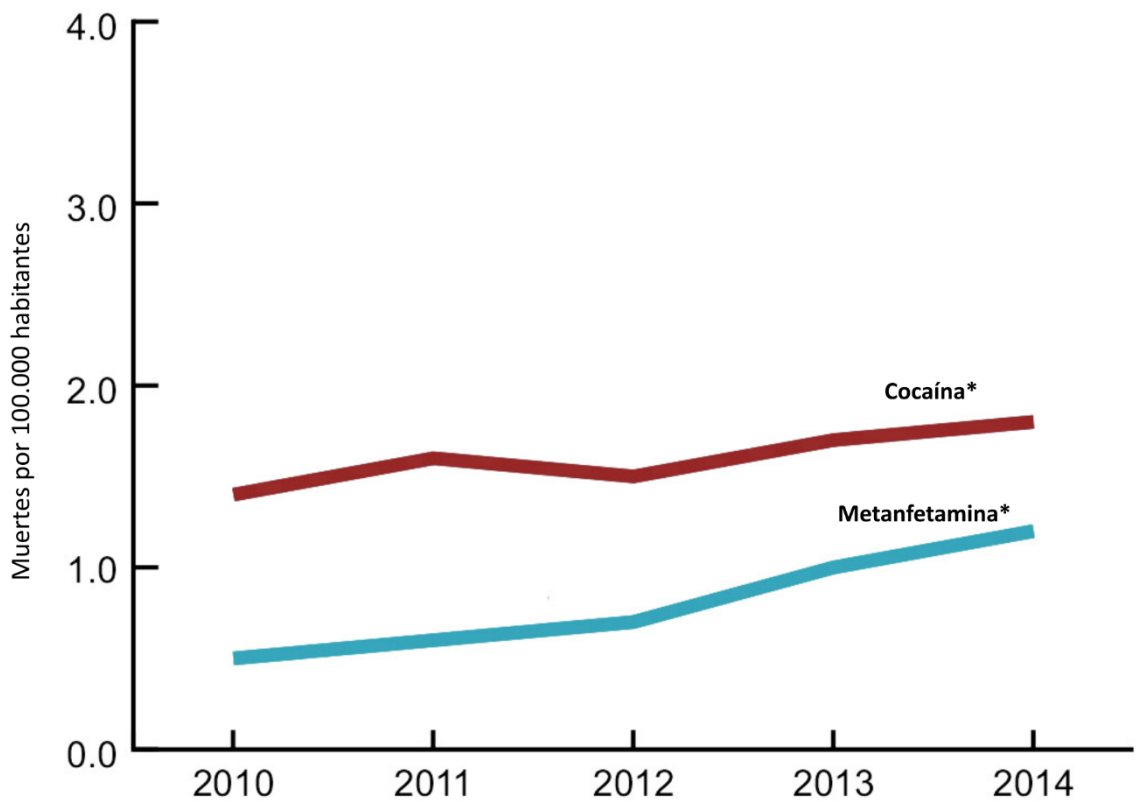
** Comunidades/Ciudades Autónomas que declaran al Indicador Mortalidad.*
Fuente: Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015 (OED 2015)

Mortalidad directamente relacionada con ETA

El impacto del consumo de ETA en la mortalidad a nivel global no se ha estimado, y a nivel regional y de diferentes países no siempre se dispone de datos para hacerlo. Al igual que con otras sustancias, el consumo de ETA no está bien estudiado. No siempre se sospecha de su implicación en fallecidos y no se realiza una investigación toxicológica completa por protocolo en todas las muertes accidentales en las que podría verse implicado el uso de un ETA (98;106). Además, al tratarse de múltiples sustancias y posibles causas de muerte, la codificación e identificación resulta complicada y por lo tanto también su cuantificación. Al igual que con las muertes relacionadas con cocaína se han publicado solo unas pocas estimaciones de muertes causadas por el uso de drogas ilícitas en general, sin proporcionar datos desagregados para ETA y con las mismas limitaciones ya descritas para el indicador de mortalidad

relacionada con cocaína (89;97). Los datos procedentes del estudio mundial Global Burden of Disease Study, indican una tendencia ascendente para el número de fallecidos por trastornos relacionados con anfetaminas con 12000 fallecidos a nivel mundial o una tasa de 0,2/100 000 habitantes en 2015 (91;123). En EEUU se registró un descenso de fallecimientos relacionados con metanfetamina hasta 2008, pero después repuntó hasta 0.97 muertes /100,000 habitantes en 2009 según un estudio nacional (91;124) y continuó una tendencia ascendente hasta alcanzar en 2014 1.2 muertes /100,000 habitantes (125). En Europa la preocupación se centra en los últimos años fundamentalmente en muertes por opioides y nuevas sustancias psicoactivas. El sistema de alerta rápida ha recibido notificaciones de acontecimientos adversos asociados al consumo descontrolado de estimulantes constituidos por productos químicos poco conocidos. Algunos resultan muy tóxicos, como por ejemplo la catinona sintética alfa-PVP, cuyos riesgos se evaluaron en 2015. Se trata de un potente psicoestimulante que se ha asociado a más de 100 muertes en Europa. No obstante, los estimulantes como las anfetaminas, la MDMA y las catinonas están asociados a un número menor de muertes por sobredosis en Europa, aunque su importancia varía según el país.

Figura 27: Muertes relacionadas con metanfetamina en comparación con cocaína en EEUU, 2010-2014



** La tendencia ascendente es estadísticamente significativa*
Fuente: National Vital Statistics System, EEUU 2016 (Warner et al. 2016).

En España la mortalidad como indicador ha mostrado variaciones con una tendencia a aumentar después de descender en la pasada década en el caso de muertes relacionadas con anfetamina. 27 muertes relacionadas con anfetaminas se registraron en el año 2013, triplicándose después de haber descendido continuamente hasta 2010. Sin embargo la mortalidad directamente relacionada con MDMA y derivados se ha mantenido estable, registrándose 5 muertes en el año 2013 en España (Figura 13).

1.2.2.3 Carga de enfermedad por consumo de ETA

Debido al gran número de ETA disponibles tanto en el mercado ilícito como en el mercado farmacéutico, la variabilidad en los datos relacionados con el uso de estas sustancias y las dificultades que existen para establecer los nexos causales entre los diferentes trastornos y el uso de ETA, resulta extremadamente difícil estimar la carga de morbilidad y mortalidad atribuible a su uso. Degenhardt et al.

en su publicación de 2014 (126) encuentran que la dependencia de psicoestimulantes es un contribuyente importante a la carga global de enfermedades, y que la contribución de las anfetaminas a esta carga varía enormemente según la región geográfica (Figura 14). En su estudio estimaron una pérdida global de años de vida ajustados por discapacidad de 37.6 por cada 100 000 habitantes en 2010 debidos a la dependencia a anfetaminas, mostrando tendencias ascendentes y mayor carga en algunas regiones de Asia (108). Varias publicaciones (14;108;126) estudian la carga de enfermedad para el conjunto de drogas ilícitas y muestran que existen además variaciones importantes entre diferentes pautas de consumo, siendo mayor la carga de enfermedad en consumos IV y en varones.

Podemos resumir la epidemiología del consumo de ETA señalando que a nivel global las anfetaminas continúan siendo la segunda droga ilícita más consumida, esto sin considerar el amplio uso de ETA de prescripción o de venta libre en el mercado farmacológico y el reciente auge de varias nuevas sustancias psicoactivas que pertenecen al grupo de ETA(14). En regiones tradicionalmente consumidoras de esta sustancia como EEUU se ha apreciado una estabilización en la prevalencia de uso ilícito, mientras que en otras existe una clara tendencia ascendente como en Asia y Oceanía. Parece que en todos los países desarrollados el uso de ETA de prescripción sigue una tendencia ascendente, mientras que no disponemos de datos para productos farmacéuticos que contengan ETA, pero se dispensen sin prescripción médica. Además prácticamente todos los países que registran indicadores como el número de admisiones a tratamiento, el número de urgencias y la mortalidad relacionadas con ETA, muestran una tendencia a aumentar en años recientes y señalan claramente a las anfetaminas como sustancias relevantes. Como ya describimos para la cocaína, no disponemos apenas de datos desagregados sobre los hábitos de consumo de mayores de 50 años, o sea de los consumidores pertenecientes a la generación del baby boom. Y aunque gran número de los estudios se centran en estudiar los efectos secundarios de tratamientos con ETA para el TDAH prescrito fundamentalmente a niños y jóvenes, consideramos que es importante evaluar el riesgo en ese grupo etario, sobre todo considerando el uso ilícito de ETA. Adicionalmente estudios que estiman la carga de enfermedad, arrojan importantes pérdidas de años de vida ajustados por discapacidad por

trastornos relacionados con algunos ETA y aunque presentan las ya mencionadas limitaciones metodológicas, todo parece indicar que los sesgos que presentan infraestiman la carga derivada del consumo de ETA.

1.3 EFECTOS EN LA SALUD DEL CONSUMO DE PSICOESTIMULANTES

A continuación describimos los problemas de salud habitualmente relacionados con el consumo de estimulantes, con especial detenimiento en las complicaciones neurológicas agudas. Es frecuente que en la literatura médica se relacione el consumo de estimulantes como la cocaína y los ETA con enfermedades neurológicas agudas, probablemente debido a que sus acciones farmacológicas otorgan cierta plausibilidad biológica a una posible asociación causal. Sin embargo, problemas neurológicos crónicos se mencionan menos frecuentemente en los textos médicos, seguramente debido a las dificultades para estudiar esta relación y la falta de evidencia preclínica. Es por este motivo que este trabajo se centra en resumir la evidencia científica disponible para las asociaciones que se consideran habitualmente en la literatura médica y, por su relevancia, se describirán en un capítulo propio.

Tanto el consumo de cocaína, como el de ETA se relacionan con diversos problemas de salud debido a sus acciones farmacológicas sistémicas y frecuentemente se puede deducir un cierto efecto de clase del grupo de los psicoestimulantes sobre la etiología de estos problemas de salud. Un efecto de clase se atribuye generalmente a un conjunto de fármacos de los que se asume que están estrechamente relacionados en lo que se refiere a su estructura química, farmacología, actividad terapéutica y efectos adversos (60). Aunque en este caso se puede asumir que, pese a diferencias estructurales, gran parte de los psicoestimulantes comparten mecanismos de acción que los puede relacionar en cuanto a la etiología de las complicaciones neurológicas agudas. También la relación del uso de estas sustancias con estilos de vida perjudiciales puede resultar de gran relevancia. Con frecuencia se asocia al consumo de otras

sustancias, como el alcohol, la nicotina u otras drogas ilegales, que al igual que algunos adulterantes habituales de esta sustancia (16), pueden tener acciones farmacológicas propias y producir nuevos efectos sobre la salud o modular los efectos propios de las estimulantes (127;128). Esto debe ser considerado a la hora de valorar los efectos sobre la salud de los consumidores. En este apartado se resumen las complicaciones de salud más frecuentemente relacionadas con el consumo de estimulantes, describiendo primero las más mencionadas y cerrando con las dos complicaciones más estudiadas y que interesan a nuestra investigación.

1.3.1 Intoxicación aguda

El cuadro clínico de intoxicación por cocaína o ETA no es fácil de identificar. Se caracteriza por manifestaciones simpáticas derivadas de hiperactividad noradrenérgica y dopaminérgica que afecta a distintos aparatos y sistemas, con diferentes niveles de afectación. A estos efectos simpaticomiméticos se le añaden los efectos psicotrópicos de la sustancias, por lo que en ocasiones pueden aparecer signos y síntomas psiquiátricos. El cuadro de intoxicación aguda puede llegar comprometer la vida del consumidor (129). Se caracteriza por cuadros de ansiedad, agitación, conductas violentas, midriasis, taquicardia, hipertensión, disnea, dolor torácico, sudoración y nauseas o vómitos. A estos síntomas en ocasiones se le añaden otros muy severos como son la psicosis paranoide, muy típica de la intoxicación por ETA o las arritmias. También hipertermia, coma o coronariopatías pueden aparecer y más allá de la gravedad que tienen en sí, pueden dificultar la identificación de un proceso de intoxicación aguda. La secuencia de síntomas de reacción tóxica aguda es muy similar en los diferentes tipos de psicoestimulantes y, al igual que estas, factores intrínsecos como el tipo consumido, la vía de administración o la mezcla con otras sustancias pueden influir en la gravedad y el tipo de intoxicación. Así, en el caso de la cocaína, el alto grado de pureza de la base libre o el uso de la vía fumada o inyectada (por alcanzar muy rápidamente la sustancia el sistema nervioso central) puede llevar a una sobredosificación accidental

Desde el punto de vista epidemiológico, esta dificultad para la identificación y definición del cuadro obstaculiza el estudio de la prevalencia de la intoxicación aguda y su comparación entre distintos estudios. Únicamente algunos estudios (130-132) facilitan datos de prevalencias entre el 2% y el 7% de consumo de cocaína entre los atendidos en urgencias con síndromes coronarios agudos.

Existen intoxicaciones agudas involuntarias por cocaína, los casos de "Body Packers", personas que ingieren cantidades importantes de cocaína envasada para transportarla a través de fronteras. La rotura de las envolturas y consiguiente salida de cantidades masivas de cocaína al tracto digestivo y su rápida absorción a través de la mucosa intestinal, provocan un cuadro grave de intoxicación aguda, con isquemia, oclusión y necrosis intestinal, unidos a trastornos cardiovasculares de pronóstico muy grave funesto. Estos casos están prolijamente documentados en la literatura médica con múltiples publicaciones de estudios de caso y series de caso desde los años setenta (133).

1.3.2 Otras complicaciones

1.3.2.1 Complicaciones psiquiátricas

La principal complicación psiquiátrica de la cocaína y los ETA es su importante capacidad para generar dependencia. El DSM-V (134) define el Trastorno por Uso de Sustancias como un patrón desadaptativo de uso de sustancias que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos que se expresa a través de dos o más síntomas ocurridos en un período de doce meses. En la Tabla 2 resumimos los criterios diagnósticos que establece el manual.

Desconocemos el mecanismo de acción exacto por el que una parte de los consumidores de cocaína y ETA desarrollan una adicción a estas sustancias y a otra no (135;135). La experimentación en animales

parece indicar que su actividad bloqueando el transportador de DA, implicado en funciones y conductas esenciales para la conservación y reproducción en animales y humanos, produce las experiencias placenteras, euforizantes y "reforzantes" que contribuyen a la aparición de un trastorno por uso de sustancias (2).

Tabla 7: Criterios DSM-5 para el diagnóstico de trastorno por uso de sustancias

Uso mayor del deseado.
Incapacidad interrumpir el uso de la sustancia.
Se emplea mucho tiempo para obtener la sustancia.
Craving: Deseo fuerte y urgente de usar la sustancia.
Incumplimiento de obligaciones.
Uso pese a problemas interpersonales
Reducción o abandono de importantes actividades sociales, laborales o recreativas.
Uso peligroso y recurrente de la sustancia en situaciones en que es físicamente peligroso.
Uso pese a problemas físicos/psicológicos.
Tolerancia.
Síndrome de abstinencia

Fuente: Adaptado de la Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5(134).

Tanto la cocaína como los ETA activan las vías dopaminérgicas de un modo intenso y anómalo, dando lugar a un placer distorsionado muy apetitivo, que queda fuera del rango de las experiencias reforzantes naturales como la comida o el sexo, como se ha demostrado en experimentos con animales (136-138). La acción dopaminérgica se suma al denominado "circuito neural básico de la recompensa de los mamíferos superiores" (139;140) y el efecto sobre las funciones emocionales, motivacionales, de conducta social, de alimentación, de atención y del aprendizaje. De la interacción dinámica entre estas estructuras y las circunstancias del ambiente, se cree que surge el trastorno por uso de sustancias en consumidores (50) y en base a esto se proponen los siguientes factores etiopatogénicos (2):

El propio efecto biológico del consumo agudo. Se ha documentado cierta vulnerabilidad genética que puede condicionar el uso y abuso de psicoestimulantes, en especial cocaína (141).

La exposición y la disponibilidad de consumo.

La dosis, la duración y la ruta de administración. Se considera que mayores cantidades y vías más rápidas son más adictivas y que el consumo crónico produce cambios neurofisiológicos en los sistemas cerebrales que regulan las experiencias placenteras, la conducta hedónica y la motivación, favoreciendo la aparición de trastorno por uso de sustancias.

Personas con trastornos psiquiátricos (afectivos, de la personalidad, de ansiedad, por uso de otras sustancias, por déficit de atención, etc.) pueden buscar en la cocaína y ETA una especie de "automedicación" para estos síntomas (hipótesis de automedicación primaria) (142)

Algunos hábitos, así como el desconocimiento de que se sufre una adicción (por falta de información y/o afectación selectiva del recuerdo de las conductas anómalas que ocurren al consumir), se han asociado al trastorno por uso de sustancias.

En ciertos contextos históricos, sobre todo la cocaína se ha asociado a estatus y nivel sociocultural, acercando el consumo a grupos específicos de población (aunque, regularmente, el consumo ha caído después en descrédito por los problemas que acarrea).

El lugar o rol que el paciente desempeña en la familia puede ser significativo en los casos de trastorno por uso de sustancias.

El "craving" o apetencia intensa por el consumo de la sustancia, constituye un criterio diagnóstico del DSM-V para el trastorno por uso de sustancias. Está relacionado con la capacidad de refuerzo positivo de la sustancia y con el "refuerzo negativo" o "abstinencia motivacional", fenómeno psicológico que provoca

que los estímulos placenteros habituales dejen de motivar y favorecen la aparición de un trastorno por uso de sustancias.

Por el otro lado la cocaína y los ETA producen efectos psiquiátricos agudos típicos de las sustancias estimulantes con aumento de la comunicación verbal, autoconfianza, actividad sexual e inquietud psicomotora, euforia y anorexia e insomnio (143). Pueden aparecer ideas de grandiosidad y alteración de la capacidad de enjuiciar la realidad, resultando siempre la sintomatología más aguda y repentina si el consumo se realiza por vía intravenosa o fumada. La psicosis cocaínica es una de las complicaciones psicopatológicas más frecuentes relacionadas con el consumo agudo, siendo muy habituales las ideas delirantes paranoides, con contenidos de perjuicio y celotípicos. Las alteraciones sensoperceptivas también son frecuentes, con alucinaciones, generalmente congruentes con el sistema delirante. Las auditivas son las más habituales, seguidas, en menor frecuencia por las visuales y las táctiles.

De la cocaína conocemos también su elevada toxicidad orgánica, sobretodo en relación con algunas pautas de consumo y ciertas vías d administración (129), aunque hasta el momento no se conocen en su totalidad los mecanismos exactos por los que la cocaína produce sus efectos tóxicos en el humano.

1.3.2.2 Complicaciones cardiovasculares

Históricamente se han relacionado una gran variedad de enfermedades cardiovasculares con el consumo de cocaína y ETA, probablemente debido a que la Hipertensión Arterial (HTA), la taquicardia, la hiperpirexia o la taquipnea son efectos derivados de la acción simpaticomimética de estas sustancias. En este apartado se describen las principales complicaciones cardiovasculares relacionadas en la literatura científica, agrupadas según criterios fisiopatológicos y clínicos. Un grupo importante de estas lo constituyen las Enfermedades Cerebrovasculares (ECV), que serán descritas en un capítulo propio, debido a su relevancia en este trabajo.

Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y/o Cardiopatía Isquémica (CI)

El infarto agudo de miocardio es la complicación cardiaca más frecuente secundaria al abuso de cocaína, estando menos estudiado en el caso de los ETA. De 1982 a 1991 se publicaron más de 100 casos clínicos de IAM y consumo de cocaína (144), demostrándose posteriormente en varios estudios la existencia de una asociación entre estos factores (145;146). Uno de los primeros estudios (147) halló que uno de cada cuatro infartos no mortales en personas de entre 18 y 45 años se podía atribuir a un consumo frecuente de cocaína y que las personas que la consumían tenían un riesgo 7 veces mayor de sufrir un ataque cardiaco no mortal que las que no. A día de hoy se han publicado varias revisiones sistemáticas confirmando esta asociación (148-151).

Continúan sin conocerse con exactitud los mecanismos por los que la cocaína o los ETA producen CI, aunque se han descrito al menos cuatro mecanismos etiopatogénicos: 1) Aumento de la necesidad de consumo de oxígeno del miocardio secundaria a la elevación de la tensión arterial y frecuencia cardíaca; 2) vasoconstricción en las arterias epicárdicas por estimulación directa de los receptores alfa adrenérgicos en estas (152;153); 3) efecto facilitador de trombosis coronaria a través de un aumento del inhibidor del

activador del plasminógeno y/o induciendo la activación plaquetaria (154;155); y 4) aceleración del proceso aterosclerótico en usuarios crónicos de cocaína (156). Actualmente se considera que se da una isquemia cardíaca relacionada con consumo de psicoestimulantes cuando confluyen varios de estos factores.

Arritmias

También se han descrito todo tipo de arritmias cardíacas, sobre todo asociadas al consumo de cocaína: taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular y supraventricular, contracción ventricular prematura, taquicardia y fibrilación ventricular (157). Con la administración de cocaína o ETA se puede provocar prácticamente cualquier alteración del ritmo cardíaco (158-160) en experimentos con animales y se considera que la cocaína y los ETA pueden alterar el automatismo cardiaco y generar arritmias a través de un efecto directo sobre los canales de sodio (Na+), calcio (Ca++) y potasio (K+) del tejido cardíaco (161). Otro mecanismo plausible sería un trastorno de la regulación del SNA, secundario al incremento de la estimulación adrenérgica y neurohumoral y/o una potenciación de las arritmias por reentrada a través del mismo mecanismo. Finalmente se han descrito alteraciones eléctricas resultantes de isquemias transitorias del miocardio, por lo que algunos autores consideran que la CI y las arritmias tienen una etiopatogenia común. Los escasos estudios clínicos disponibles concluyen que los mecanismos de acción involucrados probablemente sean muy complejos y que se requiere investigación epidemiológica para describir el fenómeno (162). Hasta el momento se han publicado estudios forenses de casos de muerte súbita por arritmias malignas, que ocurrieron durante picos plasmáticos de cocaína (163;164) y múltiples series de casos que relacionan diversos trastornos del ritmo con la cocaína (165-168).

Miocardiopatía, endocarditis y pneumopericardio

En la literatura médica se hace con frecuencia mención a casos de miocarditis en pacientes fallecidos por causas derivadas del abuso de cocaína, hallando un estudio forense una prevalencia del 20% de signos de miocarditis activa en este tipo de fallecidos (169). No se conoce la etiopatogenia, aunque se consideran como posibles causas factores primarios como la hipersensibilidad del miocardio a la cocaína o a contaminantes de la misma y secundarios, como agentes infecciosos (47;129).

Al igual que en el consumo de otras drogas ilícitas, existen estudios que asocian el consumo de cocaína por vía IV con endocarditis (170-172), aunque a día de hoy, no se ha establecido claramente esta relación. Se cree que la cocaína podría actuar como un factor independiente para el desarrollo de la enfermedad, al ser más frecuente en estos consumidores que en usuarios de otras drogas por vía parenteral (47;129).También se han descrito bacteriemias y endocarditis en consumidores de cocaína esnifada, por lo que se plantea un efecto directo de la cocaína causando lesiones valvulares y vasculares al aumentar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial o, alternativamente que cause alteraciones en la flora bacteriana.

La aparición de casos de pneumopericardio en pacientes consumidores de cocaína y ETA por vía inhalada se ha explicado a través del hábito de estos consumidores de inhalar la cocaína forzando la inspiración (Maniobra de Valsalva). Aparte de varios casos clínicos (173;174) y alguna revisión narrativa sobre este tema (175), no hay estudios publicados que describan esta asociación.

1.3.2.3 Complicaciones respiratorias

En los consumidores de la cocaína y ETA por vía esnifada se observan complicaciones de las vías aéreas superiores, como sinusitis, osteítis y la más conocida, la perforación del tabique nasal. Son frecuentes entre estos consumidores y generalmente causadas por una combinación del efecto traumático de la inhalación de cristales (de cocaína o derivados anfetamínicos) a gran velocidad, de anestesia e irritación local y de ciclos repetidos de vasoconstricción con hipoxia, que dificultan la curación y favorecen la sobreinfección (176). Se han planteado teorías fisiopatológicas alternativas, como una posible etiología autoinmune (177).

Los consumidores que utilizan la vía pulmonar pueden sufrir complicaciones en las vías aéreas inferiores causadas bien por la sustancia inhalada y sus productos de combustión, o bien por otras sustancias presentes en ella o que se desprenden del material utilizado para fumar (178). En fumadores de crack se describe el Síndrome del pulmón por cocaína o “crack lung”, un trastorno inflamatorio grave del tejido pulmonar que se cree es causado por las altas temperaturas a las que se inhala la droga y las impurezas que esta contiene. También se describen casos de neumotórax y neumomediastino secundarios a la práctica de forzar las inhalaciones. Enfermedades infecciosas, como neumonías y Tuberculosis Pulmonar también se relacionan con consumo de cocaína fumado y el estilo de vida asociado. Con menor frecuencia se relacionan cuadros de hipertensión pulmonar, paradas respiratorias por afectación de los centros medulares, vasculitis respiratoria e infarto pulmonar. Se conoce poco estas relaciones y no existen publicaciones más allá de descripciones de casos aisladas.

1.3.2.4 Complicaciones renales y rabdomiolisis

Las complicaciones renales derivadas del consumo de cocaína y ETA parecen ser poco frecuentes y la causa más plausible es un infarto de la arteria renal secundario a las acciones farmacológicas antes descritas (179). No se dispone de estudios epidemiológicos que demuestren la asociación entre lesión renal y el consumo de cocaína o ETA. Las revisiones publicadas se basan en series de casos y estudios en animales, sin tener en cuenta potenciales factores confusores como el estilo de vida, la deshidratación o las infecciones asociadas (180).

Un fallo renal agudo puede ser causado por Rabdomiolisis o necrosis del tejido muscular, que llega a detectarse según algunos estudios hasta en un 24% de los consumidores de cocaína (181). La cocaína y los ETA producen vasoconstricción arterial e isquemia tisular, así como un aumento de la concentración de calcio intracelular secundario a niveles elevados de CA, todo causas potenciales de necrosis muscular.

1.3.2.5 Complicaciones gastrointestinales y hepáticas

Las complicaciones gastrointestinales documentadas por el uso de cocaína o ETA se reducen a descripciones de casos de perforación intestinal por isquemia posterior al consumo esnifado o inhalado de cocaína. El mecanismo exacto se desconoce, pero se sabe que la cocaína bloquea la recaptación de NA, provocando vasoconstricción mesentérica e isquemia tisular localizada, que puede causar una perforación intestinal (182). En casos de intoxicaciones masivas en “body-packers” se ha relacionado a la cocaína con pancreatitis agudas (183).

1.3.2.6 Anorexia y complicaciones endocrinas

El mecanismo causal de la anorexia producida por el consumo de cocaína y ETA es secundario a su acción sobre el hipotálamo lateral, suprimiendo el apetito y produciendo pérdida de peso (184), aunque se puede asociar a otras alteraciones orgánicas relacionadas con los trastorno por uso de sustancias.

En los consumidores varones se ha descrito ginecomastia, impotencia y pérdida de la libido en relación con el consumo de cocaína, mientras que las mujeres pueden sufrir amenorrea, infertilidad y galactorrea. Se debe a que la Dopamina inhibe la secreción de prolactina, y al producirse una depleción de Dopamina en consumos prolongados de psicoestimulantes, no se ejercerá esa función y se elevaran los niveles de prolactina (184;185).

1.3.2.7 Complicaciones obstétricas, fetales y neonatales

Dentro de las complicaciones obstétricas más frecuentemente relacionadas con los efectos de la cocaína y los ETA se encuentra el hematoma retroplacentario, el aumento de prevalencia de muerte fetal, la prematuridad, el bajo peso al nacer, la insuficiencia placentaria, los infartos intestinales en fetos, ECV fetales, microcefalia y quistes prosencefálicos. En general estas complicaciones se explican a través del efecto vasoconstrictor que disminuye el flujo sanguíneo placentario y fetal (186).

Existe evidencia que la exposición in útero a la cocaína produce trastornos en el neurodesarrollo del feto y del recién nacido, con casos publicados de un síndrome de abstinencia neonatal a cocaína. Estos fenómenos se relacionan con los altos niveles de catecolaminas circulantes durante la gestación, el efecto directo de los metabolitos de la cocaína sobre el sistema monoaminérgico en desarrollo y sobre el cortisol del feto (187). Algunas publicaciones describen trastornos en el desarrollo psicomotor a largo plazo en

niños de edad escolar y adolescentes que fueron expuestos in útero a la cocaína (188). Los estudios relativos a los ETA y sus complicaciones en esta área son muy escasos.

1.3.2.8 Complicaciones neurológicas

Alteraciones neurológicas como las cefaleas, vértigos y los síncopes se consideran complicaciones frecuentes del consumo de estimulantes, aunque esto se ha estudiado poco. Otros trastornos como las discinesias, el síndrome neuroléptico maligno o ciertas retinopatías se han relacionado con el uso de estimulantes, aunque casi exclusivamente a través de descripciones de caso. Aun así se relacionan en la literatura médica (como libros de texto, informes institucionales y guías clínicas) con la cocaína y los ETA (189-191), mencionándose con mayor frecuencia las ECV y las crisis convulsivas.

Cefaleas

La OMS define las cefaleas o dolores de cabeza como trastornos primarios dolorosos e incapacitantes del sistema nervioso central. Se clasifican según su etiología en primarias, que incluyen las migrañas y la cefalea tensional, y secundarias a traumatismos o diversos trastornos patológicos.

El dolor que provoca la cefalea se trasmite por los haces espinotalámicos, desempeñando el nervio trigémino un papel básico. De ahí llega al tálamo y, posteriormente, al cerebro parietal donde se percibe la sensación dolorosa. Las cefaleas son altamente prevalentes en todas las partes del mundo, edades, razas y niveles socioeconómicos. Solo unos pocos estudios investigan la epidemiología de las cefaleas en general, aportando estimaciones de prevalencia de cefalea tensional en países desarrollados del 75% para hombres y más del 80% para mujeres. No se ha descrito mortalidad significativa asociada a estas, pero si discapacidad y es uno de los principales motivos de consulta médica documentados por la OMS. Se ha

descrito una tendencia a aumentar la prevalencia en países desarrollados y se estima que el conjunto de cefaleas causan actualmente una carga global de enfermedad similar a cualquiera de las primeras diez causas reconocidas. Además es un síntoma frecuente tanto en consumidores de psicoestimulantes, como en casos de ECV. Por la gravedad del pronóstico y la posible relación, se recomienda sospechar de cefalea secundaria a ECV ante un consumidor de cocaína o ETA, aunque parecen ser más frecuentes las cefaleas migrañosas. Muchos consumidores describen cefaleas como sintomatología de abstinencia, que desaparece al reiniciar el consumo. Esto apunta a la depleción serotoninérgica secundaria al uso repetido o de dosis altas de cocaína o ETA como probable mecanismo causal de la cefalea (192;193).

La cefalea (especialmente la migraña) y la epilepsia son entidades con elevada comorbilidad y existe una relación bidireccional entre ambas, conocida desde hace siglos, pero aún no bien comprendida (194) y cuya relación con el consumo de psicoestimulantes no se ha estudiado.

Vértigo

El vértigo es una sensación ilusoria de movimiento o giros del entorno o el propio cuerpo, que el paciente a menudo describe con dificultad como mareo (alteración de la orientación espacial) y se puede acompañar de desequilibrio (sensación de incapacidad para mantener el centro de gravedad).

Desde el punto de vista clínico y etiológico se clasifica en vértigo de origen central y de origen periférico. La prevalencia de vértigo se estima en aproximadamente el 6-10% de la población general y dependiendo del origen es más frecuente a ciertas edades o en uno de los sexos, siendo con frecuencia motivo de consulta médica. En algunos informes institucionales se enumera como complicación del consumo de cocaína o ETA, independientemente de que al igual que las cefaleas, puede aparecer como

síntoma de otros problemas como las ECV. No se ha establecido por qué mecanismo fisopatológico se podrían producir vértigos causados por estimulantes.

Síncope y presíncope

El presíncope consiste en episodios bruscos y de corta duración de confusión y sensación de caída inminente, de los que el paciente se recupera rápidamente sin llegar a perder la conciencia. Se considera una forma frustrada de síncope, cuadro en el que sí hay pérdida de conciencia y del tono postural.

Ambos están causados por una hipoperfusión cerebral difusa, transitoria y súbita, lo cual los diferencia de otros cuadros en los cuales también existe pérdida repentina de conciencia no debida a disminución del flujo sanguíneo cerebral. Los síncopes se clasifican según su etiología en mediados neurológicamente, entre los que se incluye el desmayo común (síndrome vasovagal), y los causados por diferentes trastornos cardiovasculares. Suponen el 1% de las urgencias hospitalarias globales y el 3% de los motivos de ingreso hospitalarios, por lo que es uno de los trastornos más frecuentes.

La aparición de un síncope relacionado con el consumo de cocaína o ETA se explicara por algunas de las alteraciones cardíovasculares que estos producen, tanto a nivel del ritmo, como de la tensión y perfusión.

Discinesias

Las discinesias son trastornos del movimiento, paroxísticos e infrecuentes. Consisten en trastornos de la función motora que ocurren de forma brusca y recurrente, como movimientos involuntarios y en forma de posiciones distónicas, movimientos coreicos, atetósicos, balísticos o una combinación de éstos.

No se conoce su fisiopatología, aunque se ha sugerido un mecanismo epiléptico de los ganglios basales o una canalopatía por mutaciones en genes de los canales iónicos de las neuronas.

El temblor es la discinesia más frecuente y tiene una clara tendencia a aumentar su prevalencia con la edad, estimada en el 1% en la población general y llegando al 4% si se consideran sólo los mayores de 40 años (Benito-Leon et al., 2003). Los tics transitorios son otro tipo frecuente de discinesia con una incidencia del 12-24% en la población general, siendo más frecuentes en varones (Ratio 1,6:1).

Debido a la acción dopaminérgica de los psicoestimulantes, resulta plausible que su consumo cause discinesias, sobre todo por exceso de movimientos. Se han descrito casos que presentaban temblores, tics y distonías en relación con el consumo de crack y se ha denominado "Crack dancing" (195-197). Estas alteraciones desaparecen con la abstinencia, aunque existen casos publicados de discinesias graves que persistieron más de 6 meses tras la interrupción del consumo de cocaína, generalmente relacionados con otros trastornos.

Síndromes neurotóxicos o síndrome neuroléptico maligno

El SMN es un cuadro infrecuente pero potencialmente mortal, descrito por Delay y Denikes una década después de introducirse los fármacos neurolépticos en los años 50 en la práctica clínica. Se trata de una reacción idiosincrásica asociada al uso de estos fármacos, aunque se han publicado descripciones de caso que lo relacionen con el consumo de cocaína y ETA, sobretodo en relación al MDMA (81;198-201). La tríada clínica clásica de este síndrome está constituida por hipertermia, encefalopatía y rigidez muscular, provocada en teoría por un bloqueo de la transmisión dopaminérgica en los ganglios basales e hipotálamo, a nivel del receptor D2, aunque en el caso de la cocaína se trataría más de una depleción, que de un bloqueo (202). Hasta hace poco se asociaba este cuadro solo a la sobredosis, pero la publicación de casos de consumos bajos pero continuos con cuadros similares al SNM (198;200-206) hacen pensar que se asocia también a otro tipo de consumos.

Neuropatía óptica y enfermedad vascular retiniana

La neuropatía óptica afecta al nervio óptico y puede ser producida por enfermedades hereditarias, trastornos tóxico-metabólicos, trastornos inflamatorios, comprensión o traumatismo del nervio y fenómenos vasculares isquémicos. La enfermedad vascular retiniana afecta a los vasos de la retina y al igual que las ECV puede ser hemorrágica o isquémica, y secundaria a microaneurismas o a arterioesclerosis y/o émbolos. La isquemia es frecuente en estas estructuras y generalmente se presenta en personas mayores de 50 años y con factores de riesgo cardiovasculares, existiendo abundante evidencia para la asociación entre Diabetes Mellitus y estas enfermedades. Se han implicado a ETA en la patogénesis de estas neuropatías y documentado casos en consumidores de cocaína (207;208) y en un estudio (209) se describen cambios vasculares en la retina de consumidores de cocaína, que indican una posible relación. En ese estudio consideran que los efectos farmacológicos de la cocaína sobre el sistema vascular y el sistema dopaminérgico sugieren varios mecanismos fisiopatológicos plausibles, aunque concluye que la relación no está suficientemente estudiada.

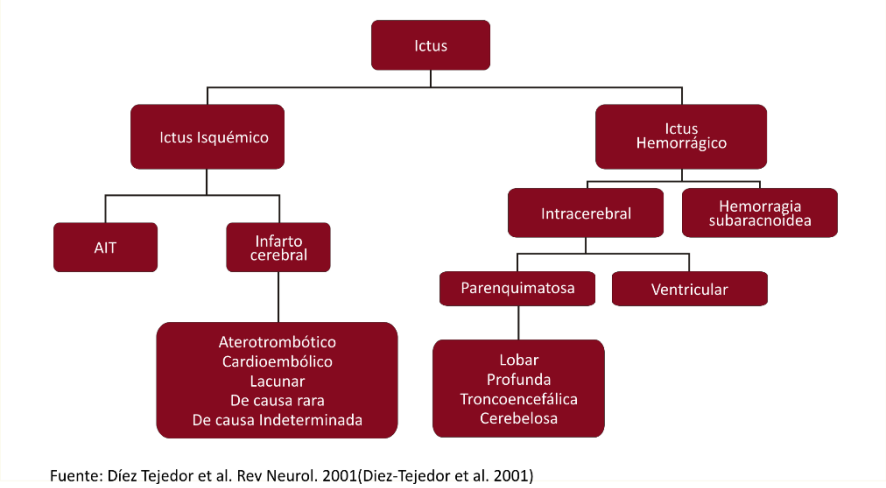
1.4 ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

1.4.1 DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y FACTORES DE RIESGO

Según la Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares el concepto de ECV o Ictus, se refiere a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados por un proceso patológico (210). Aunque existen varias clasificaciones en uso para este grupo de enfermedades en este trabajo utilizaremos la propuesta por la Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares que resume las clasificaciones internacionales más prestigiosas, y en la que se unifica la nomenclatura y los criterios para los países de habla hispana. Según esta sociedad las ECV se clasifican según la naturaleza y la localización de la lesión (Figura 16). Según la naturaleza hablamos de **ECV isquémica**, que incluye el ataque

isquémico transitorio (AIT), el Déficit neurológico isquémico reversible (RIND), el Ictus establecido y el Ictus en evolución, y de **ECV hemorrágica**, que incluye la hemorragia parenquimatosa o intracerbral, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia epidural y el hematoma subdural (211).

Figura 28: Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares (ECV) según su localización.



Fuente: Díez Tejedor et al. Rev Neurol. 2001 (210)

Algunos factores de riesgo para las ECV, tanto hemorrágicas, como isquémicas, están bien descritos en la literatura científica y muchos son también factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y arteriosclerosis. Los más relevantes estudiados son la edad avanzada, el sexo, el consumo de tabaco, la HTA, la obesidad, el síndrome metabólico, los antecedentes familiares, las cardiopatías embolígenas, los anticonceptivos orales y algunas discrasias sanguíneas. De estos, la edad continúa siendo el principal factor de riesgo para sufrir una ECV, ya que el 70% de las ECV ocurren en mayores de 65 años y la incidencia aumenta progresivamente hasta duplicarse cada década después de los 45 años (212;213). Entre HTA y ECV existe una asociación fuerte, estimándose que el 54% de los casos de ECV son atribuibles a HTA (214) y que la aparición de HTA a edades medias, duplica el riesgo de sufrir una ECV (hombres RR: 1.7, mujeres RR: 1.9) (212;215). También se ha demostrado una asociación con relación dosis respuesta entre el hábito de fumar y la aparición de ECV (213;213;216) y un 50% más de riesgo de sufrir una ECV entre fumadores en comparación con no fumadores (217;218). Se han postulado varias hipótesis fisiopatológicas plausibles

para esta relación (219). En los estudios de la asociación entre el síndrome metabólico o sus componentes por separado y ECV, se ha descrito un aumento entre un 20 y un 27% ante la reducción de la actividad física y que el riesgo de sufrir ECV en personas con un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 se duplica (212;213).

Se ha demostrado que existe una relación compleja entre el consumo de alcohol y los diferentes tipos de ECV (220). La cocaína continúa siendo la droga ilícita que con mayor frecuencia se menciona como supuesta etiología de ECV en textos médicos, sobre todo entre personas jóvenes. En múltiples publicaciones se explora el uso de cocaína como factor de riesgo para los ECV, en su mayoría descripciones y series de casos (221-230). Otros documentos, como libros de texto y guías clínicas que describen el consumo de cocaína como factor de riesgo para ECV, se limitan a mencionarla o a hacer referencia a unos pocos estudios metodológicamente deficientes, que relacionan temporalmente la aparición de ECV con consumos de cocaína recientes. Algún estudio describe la aparición de ictus retardados en el tiempo, sin poder demostrar la asociación (231). Las ECV que con mayor frecuencia se relacionan con el consumo de cocaína son el infarto cerebral, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia intracerbral y la Hemorragia intraventricular (157;232). Algo muy similar sucede con la mayoría de ETA, que se relacionan en informes (233), estudios y series de casos (234-238) con un riesgo elevado de sufrir enfermedad cerebrovacular.

1.4.2 ETIOPATOGENIA

La fisiopatología del daño por una ECV se separa en procesos isquémicos y hemorrágicos.

En las ECV isquémicas suceden dos eventos secuenciales. Primero los eventos vasculares (vasoespasmo) y hematológicos (tromboembólicos) causan la reducción del flujo sanguíneo cerebral local, que a partir de 10 a 17mL/100gm no aporta suficiente glucosa y oxígeno en la neurona, impidiendo su metabolismo oxidativo normal. A los pocos minutos, las demandas energéticas exceden la capacidad de síntesis anaeróbica de adenosin trifosfato de una neurona y se comienzan a depletar las reservas energéticas celulares. El lactato y los iones hidrógeno se acumulan en el tejido neuronal, provocando un cambio en el estado ácido-base, además de alterarse el flujo iónico a través de la membrana celular, causando en su conjunto a una elevada toxicidad para el tejido neuronal. No todas las neuronas resultan igual de vulnerables a esta toxicidad y en ciertas áreas puede la circulación colateral mantener el flujo sanguíneo en un área circundante, presentando diferentes áreas cerebrales compromisos más o menos severos por estas razones.

En las ECV hemorrágicas el daño resulta del sangrado de vasos arteriales con una lesión de la pared vascular que implica daño de la íntima y degeneración de las capas media y elástica del vaso, generalmente un aneurisma o microaneurisma. Otro tipo de lesiones, como los depósitos amiloides en la capa elástica, también se relacionan con ECV hemorrágicas. La hemorragia se produce habitualmente por una brusca elevación de la TA, que causa la ruptura del vaso en la zona debilitada. Se ha descrito una correlación con el alza momentánea de la tensión arterial por esfuerzo físico o una droga simpaticomimética, pero no se ha encontrado relación entre la magnitud de HTA y la severidad de la hemorragia. El daño neuronal lo causa el desplazamiento del tejido sano y la aparición de hipertensión endocraneal a causa del espacio que ocupa la sangre (efecto de masa), así como la isquemia y el edema cerebral secundarios al fallo del sistema circulatorio local. El efecto clínico depende de estos factores y va a estar determinado por la velocidad a la

que se forma un coágulo y detiene el sangramiento, resultando determinante esta relación en las primeras 48h. A partir de la segunda semana se reabsorbe la sangre por la acción de macrófagos, reduciéndose la lesión y quedando una cavidad que será ocupada por astrocitos.

Los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de una ECV tras el consumo de cocaína o ETA se han investigado en investigación básica y en estudios realizados con técnicas de neuroimagen, como la Resonancia Magnética estructural y la funcional, la Tomografía por Emisión de Positrones y de Monofotones. Estos estudios en su conjunto han permitido identificar alteraciones neuroquímicas, fisiológicas y morfológicas relacionadas con el uso de psicofármacos y postular mecanismos de producción de ECV biológicamente plausibles.

En algunos de estos estudios realizados en animales, se ha demostrado que la Proteína de Transcripción Regulada de Cocaína y Anfetamina y sus péptidos asociados causan vasoconstricción actuando directamente sobre el endotelio de los vasos del sistema nervioso central (239-241). Esto implicaría a la Proteína de Transcripción Regulada de Cocaína y Anfetamina en procesos fisiológicos asociados con la etiopatogenia de ECV, si en los últimos años no se hubiera descrito un efecto protector para la isquemia encefálica focal en estudios con animales que contradicen esta relación (242-244).

Varios estudios realizados con técnicas de imagen, incluidas las que permiten un estudio funcional, han relacionado el consumo de psicofármacos con una disminución del flujo sanguíneo cerebral, demostrando una relación de manera directa y experimental (245-253) que podría ser causa de ECV. Otros estudios han relacionado temporalmente la administración de cocaína o ETA con signos fisiológicos de disminución del flujo sanguíneo cerebral, como la disminución de los niveles de glucosa (254-258), oxígeno (259;260) o temperatura (261;262) en ciertas áreas cerebrales. Estos estudios deben ser interpretados con mucho cuidado, ya que la actividad dopaminérgica también influye en los niveles de glucosa y oxígeno del

sistema nervioso central (260;263;264) y en general no son capaces de aportar más que indicios sobre los mecanismos de acción de la cocaína.

La acción vasoconstrictora de la cocaína y los ETA se considera en algunos estudios causa de daños estructurales como la atrofia cerebral (265-271) o las lesiones hiperdensas de la sustancia blanca (266;272) por disminución del flujo sanguíneo cerebral. No obstante ninguno de estos estudios relaciona directamente el consumo de psicoestimulantes con una disminución del flujo sanguíneo cerebral o con mecanismos causales de ECV. Además incluyen consumidores de otras sustancias y/o con antecedentes de enfermedades potencialmente causantes de atrofia cerebral o lesiones hiperdensas de la sustancia blanca (273-276), por lo que no aportan más que indicios de una relación causal con ECV isquémicas.

Los fenómenos trombóticos arteriales se relacionan con la fisiopatología de ECV y se han vinculado en cultivos celulares in vitro con las acciones de la cocaína y ETA, que eleva en estos los niveles del factor facilitador de la agregación plaquetaria de Von Willebrand produciendo activación plaquetaria (277;278). Y Además se ha observado una disminución de la actividad de la enzima Fosfolipasa A2 (279-282), aumentando así la liberación de Factor de Activación Plaquetaria (283).

La disminución de la Fosfolipasa A2 induce también cambios en la composición de las membranas celulares y activa la cascada inflamatoria (271;272;282;284-288), resultando plausible que alguna de estas funciones altere el funcionamiento del sistema neurovascular. Aunque hasta el momento no se han incorporado estos hallazgos a ninguna hipótesis fisiopatológica para ECV.

La asociación entre vasculitis del sistema nervioso central y las ECV, sobre todo las hemorrágicas, se refleja en todas las guías clínicas, clasificaciones de asociaciones neurológicas y libros de texto. Esta

enfermedad es causada por una respuesta inflamatoria de las paredes vasculares y con frecuencia se manifiesta únicamente a través de una ECV (211;211). Puede ser idiopática y primaria, o secundaria a infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo, toxinas, fármacos o drogas de abuso. El consumo de cocaína se ha relacionado con casos de vasculitis en varias publicaciones (289-291), así como el de algunas ETA (292;293), y existen estudios in vitro (294;295) que describen la aparición de una reacción inflamatoria en el endotelio de vasos del sistema nervioso central por exposición a la cocaína y apoptosis dosis-dependiente en las células de músculo liso de estos vasos. Este efecto directo de la cocaína sobre los vasos causaría pérdida de integridad de la pared vascular y complicaciones cerebrovasculares (295;296).

Las elevaciones bruscas e intensas en la tensión arterial y el flujo sanguíneo cerebral se consideran habitualmente factor de riesgo para ECV, sobre todo del tipo hemorrágica. Se ha podido demostrar la elevación de la tensión arterial en un plazo de 5minutos tras la administración de cocaína y se ha descrito un efecto dosis-dependiente. El mecanismo más plausible y con más evidencia científica, aunque mayoritariamente procedente de estudios animales, es la acción adrenérgica o de estimulación simpática, a través de receptores α y β adrenérgicos inhibiendo la recaptación de DA (30;156;160;297-300).

Las ECV pueden ser además causadas por émbolos, bien secundarios a cardiopatías como arritmias, miocardiopatías o endocarditis infecciosas, o bien secundarios a la utilización de material para la disolución de una droga en condiciones no estériles por ID. Como hemos descrito en el apartado de complicaciones cardiovasculares, se ha demostrado una asociación entre el consumo de psicoestimulantes y la mayor parte de estas cardiopatías.

1.4.3 Manifestaciones clínicas, diagnóstico, evolución y complicaciones

Las ECV son situaciones de extrema gravedad y representan una urgencia médica. Suelen manifestarse con síntomas inespecíficos como cefalea, mareos, etc. y síntomas específicos, como pérdida brusca de una función cognitiva, motora, sensorial o incluso de pérdida de la conciencia. El deterioro del paciente es común en las primeras 48 horas y en casos severos causa la muerte del paciente. El grado de deterioro funcional a largo plazo varía en pacientes que sobreviven a una ECV, presentando hasta un 45% hemiparesia como secuela, un 30% depresión o deterioro cognitivo y un 15% afasia. Aproximadamente entre el 20 y el 55% precisaran de ayuda parcial o total para las actividades básicas de la vida diaria.

El diagnóstico se realiza mediante técnicas de neuroimagen, fundamentalmente Resonancia Magnética Nuclear que permite diferenciar los tipos de ECV y el tiempo transcurrido desde el inicio del sangrado en las ECV hemorrágicas. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ECV, vuelven a presentar una ECV en los cinco años siguientes y un 10% en el año siguiente, por lo que es muy importante actuar sobre los factores de riesgo modificables identificados.

1.4.4 EPIDEMIOLOGÍA

1.4.4.1 Incidencia y prevalencia

Las ECV constituyen un grupo de enfermedades neurológicas muy comunes, estimando la OMS(214) que unos 15 millones de personas sufren una ECV a nivel mundial todos los años, causando a 5 millones de estas personas la muerte y alguna discapacidad a otros 5 millones. Aproximadamente un 80-85% de estas ECV se deben a procesos isquémicos y un 15-20% a hemorrágicos, salvo en algunas regiones como China con proporciones de ECV hemorrágicas más elevadas(301;302) y en adultos jóvenes entre los que el 50% del total de casos son de ECV hemorrágicas(303). La mayoría de los países no disponen de registros fiables que permitan monitorizar ECV y comparar tendencias entre países y regiones, aunque la observación de elevadas tasas a nivel mundial en diferentes estudios han motivado que la OMS

desarrollase en 2005 un sistema de monitoreo normalizado (WHO STEPS stroke surveillance) (304) para todos los países, que proporciona datos de algunas regiones del mundo.

En la mayoría de los países desarrollados se observa una discreta tendencia decreciente en la incidencia, probablemente relacionada con las estrategias preventivas emprendidas en estos países para controlar factores de riesgo como la HTA y el hábito de fumar. No obstante continúa habiendo altas prevalencias de ECV, fundamentalmente debido al envejecimiento de la población en países desarrollados y al aumento en la supervivencia de estas enfermedades secundaria a los avances clínicos. Existen grandes diferencias en la incidencia y prevalencia de ECV entre regiones del mundo (Tabla 8).

Tabla 8: Prevalencia e Incidencia mundial de ECV estimada según regiones del mundo

	Incidencia (Mill.)	Prevalencia (Mill.)
Mundial	9	30,7
Africa	0,7	1,6
Américas	0,9	4,8
Este del Mediterráneo	0,4	1,1
Europa	2	9,6
Suroeste asiático	1,8	4,5
Región este del pacífico	3,3	9,1

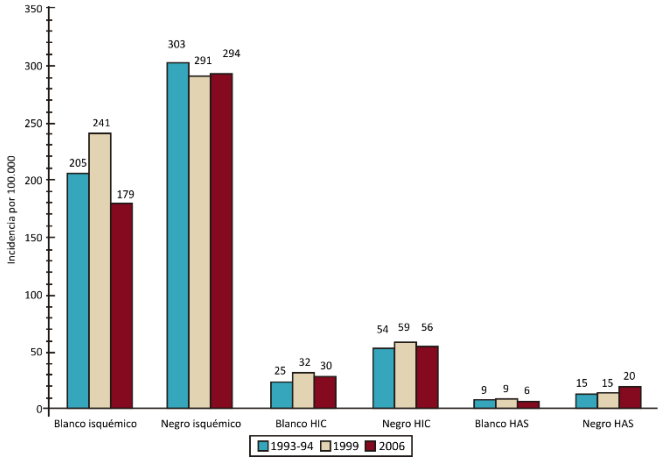
Fuente: The International Agenda for Stroke. WHO, 2011 (214)

Canadá reportó una prevalencia de 1,1% de ECV en el 2009(305), cifra muy inferior a la de su vecino EEUU, dónde se estima en 2013 (214) una prevalencia de ECV ajustada por edad de un 2.8%, con tendencia estable desde 2006. En estimaciones para el período 1999-2008 se calculan unos 795 000 nuevos casos de ECV (610 000 primeras y 185 000 ECV recurrentes) anuales en EEUU, aunque con grandes diferencias entre grupos de edades, sexos, etnias/razas, niveles de educación y el estado en el que residían. En el sureste de EEUU existe una región con una incidencia de ECV mayor al resto de país, sin explicarse este fenómeno a través de una proporción más elevada de factores de riesgo para ECV en esa zona, conocida como el

“cinturón de las ECV” o “Stroke Belt” (306). El estudio “The Framingham Heart Study” (307) observó una reducción importante en la incidencia anual de ECV durante los últimos 50 años en EEUU, aunque estudiaba población mayoritariamente de raza blanca y estudios realizados en personas de raza negra no pudieron confirmar esa tendencia (308) (Figura 29).

En América Latina las prevalencias reportadas son menos elevadas (1.7-6.5%), sorprendentes para el concierto mundial. Sin embargo, un estudio que compara prevalencias (309) encontró prevalencias similares a otros países (de 6.5% en zonas rurales de Méjico hasta 8.4% en la República Dominicana). Una revisión realizada en 2005 (310) estimó entre 35 y 183 por 100.000personas/año los casos nuevos de ECV para este subcontinente. Debido a los escasos datos disponibles, resulta imposible estudiar tendencias.

Figura 29: Tendencias en la incidencia de ECV en EEUU, según raza

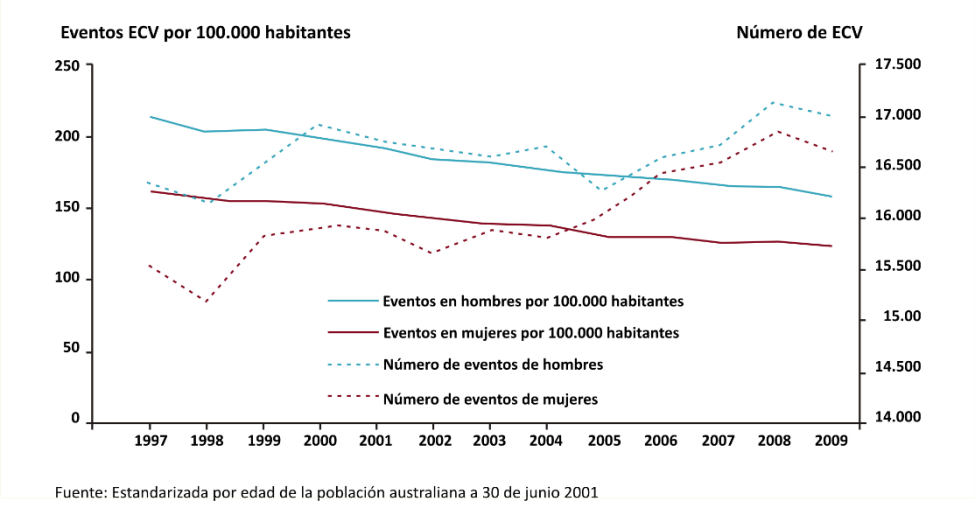


Fuente: **Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: Chapter 14.**

China presenta diferencias geográficas importantes, con regiones con elevadas incidencias de ECV, que describe como “cinturones de ECV” (302). En una revisión sistemática de estudios de incidencia de ECV en China (301) se describen cifras de 205–584 casos por 100.000 habitantes/año para personas entre 45-74 años, aunque la variedad de metodologías aplicadas en los estudios realizados dificultaron la revisión. Una revisión más reciente estima la incidencia global entre 136-441 casos por 100.000 habitantes/año en ese país, mayor en hombres y en edades avanzadas (311).

Australia no dispone de un sistema de vigilancia de incidencia de ECV, pero sí presenta una estrategia nacional bien diseñada para afrontar el problema de las ECV e investigaciones epidemiológicas que permiten estimar su prevalencia (1.8%) (312), mayor entre personas mayores de 65 años (69%) y más frecuente en hombres (1.9%) que en mujeres (1.3%). No presentó variaciones importantes en la prevalencia de ECV durante la última década. En 2009, se estimó la incidencia de ECV en 157 casos por 100.000 habitantes/año, con un aumento importante a partir de los 65 años y más frecuente en hombres (57%) (Figura 30).Se registró un descenso de la incidencia de ECV ajustada por edad (25% entre 1997 y 2009).

Figura 30: Número estimado e incidencia de ECV, según sexo en Australia, 1997-2009



Fuente: Authoritative information and statistics to promote better health and wellbeing. Australian Institute of Health and Welfare. 2013 (312)

En Europa resulta muy difícil estimar una incidencia o prevalencia global de ECV, incluso para los países miembros de la Unión Europea, debido a las diferencias en la metodología empleada para estudiar estas enfermedades y la ausencia de publicaciones con datos conjuntos para la región. En el European Registers of Stroke (EROS) (313), realizado en seis países Europeos, se encontró una incidencia global de ECV entre 63 y 240 casos por 100.000 habitantes/año, siendo más alta en hombres y en edades avanzadas. En Reino Unido la Stroke Association publica regularmente estadísticas nacionales con datos de ECV (314), estimando la prevalencia entre el 1% y un 2.4% según la región de Reino Unido, mayor entre hombres y

edades avanzadas y la incidencia global entre 160 y 202 casos por 100.000 habitantes para el año 2012. En España los datos del Iberictus study mostraron una prevalencia de ECV del 7,5% para el año 2006 y una incidencia global de 150-250 casos por 100.000 habitantes/año (315). Las tasas se multiplican por 10 en la población mayor de 75 años, con una incidencia acumulada hasta los 65 años del 3% y aumentando hasta el 24% en los mayores de 85 años (316).En los últimos años se observa un leve ascenso en la incidencia, que rompe la tendencia descendente anterior y se explica principalmente por el envejecimiento de la población (317). En la última encuesta de morbilidad hospitalaria el Instituto Nacional de Estadística informó una tasa de 225 casos por 100 000 habitantes (318).

Como se puede apreciar, las cifras varían muchísimo entre diferentes regiones del mundo, aunque resulta evidente que las ECV son una epidemia global y un reto de salud pública mundial. Se confirma la tendencia en las últimas cuatro décadas en países desarrollados a disminuir la incidencia de ECV, mientras que durante el mismo período parece aumentar en países en vías de desarrollo (319;320). La incidencia de ECV aumenta de manera exponencial en edades avanzadas en todas las poblaciones estudiadas y las ECV estudiadas.

1.4.4.2 Mortalidad

Las ECV conllevan un alto riesgo de muerte, mayor durante el primer mes del evento (17-34%) y asociado con la edad, las condiciones de salud de la población y el tipo de ECV. Una de cada 5 ECV tiene un resultado fatal, con mayor frecuencia en mujeres (10%), que en hombres (7%) (314) y alcanzando el 50% en el caso de las ECV hemorrágicas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (214) las ECV presentan globalmente la tercera causa de muerte, causando unas 5.7 millones (9.9%) de muertes, aproximadamente 3 millones en mujeres y más de 2.5 millones en hombres. El 85% de esas muertes ocurren en países de ingresos medios o bajos y en personas menores de 70 años. Desde la década de los setenta se observa una tendencia en aumento del número de muertes por ECV en países en vías de desarrollo. Sin embargo, durante ese período la mortalidad por ECV ha disminuido un 42% en países desarrollados, en relación con la reducción de la prevalencia de factores de riesgo y los avances en el diagnóstico y tratamiento de las ECV.

Canadá presentó un descenso espectacular de la mortalidad por ECV de un 62% entre 1969 y 1999, que se ralentizó a partir del año 2000. En el año 2007 se atribuyeron 11,276 muertes a ECV en este país (321), correspondiendo el 10.3% de estas muertes a adultos menores de 65 años. Estos datos proceden de registros hospitalarios e infraestiman probablemente la tasa de mortalidad al no incluir los casos silentes y fallecidos antes de llegar al hospital.

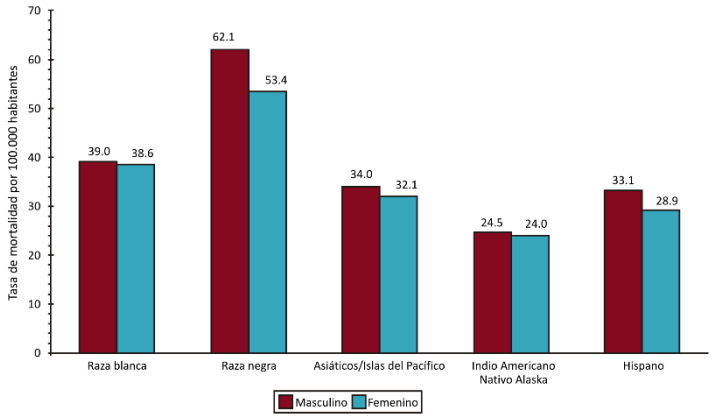
En 2008 las ECV fueron la cuarta causa de muerte en EEUU, descendiendo un 3.6% entre 2007-2008 (306), aunque con grandes diferencias entre regiones geográficas y variables sociodemográficas (Figura 31). Tres estados sureños que forman parte del llamado “cinturón de ECV” de EEUU, duplican la tasa ajustada por edad de mortalidad por ECV global para EEUU, formando así una “hebilla” dentro de este cinturón. El riesgo mayor podría deberse a factores geográficos o ambientales o incluso a diferencias

regionales en el estilo de vida, ya que en esas regiones existen tasas más elevadas de consumo de cigarrillos y una preferencia por alimentos salados, y con un alto contenido de grasa (322).

En contraste con esta tendencia descendente, en América Latina según el último informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), las ECV representan la segunda causa de muerte con 85920 (7.7%) de las muertes en 2009 (6.78% en hombres y 8.87% en mujeres) (323).

Lo mismo muestran los datos de China, donde en una publicación reciente (311) se habla de las ECV como primera causa de muerte, más frecuente en hombres y mayor a edades avanzadas. Aunque la mortalidad por ECV parece iniciar una tendencia descendente en los últimos años en este país, presenta grandes diferencias por áreas geográficas con tasas elevadas en áreas del "cinturón de ECV" mencionado anteriormente.

Figura 31: Mortalidad ajustada por edad, según sexo y raza/grupo étnico en EEUU en 2008.



Fuente: Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update(Roger et al. 2012)

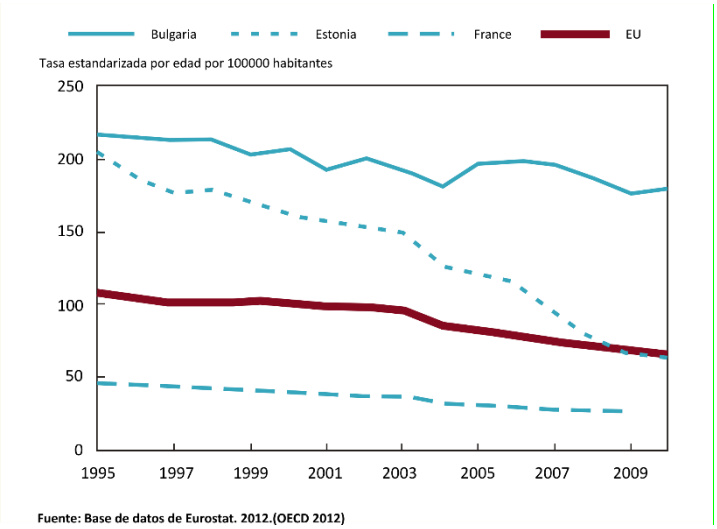
En la última actualización estadística de Australia (312) se describe una alta mortalidad por ECV, siendo la segunda causa de muerte en este país en el 2010 y más alta que en otros países con un desarrollo económico similar. En 2010 se registraron 8304 fallecimientos por ECV en Australia (6% del total de muertes), ocurriendo la mayoría en mayores de 75 años (81%) y con una mayor mortalidad entre mujeres,

diferencia que prácticamente desaparece al ajustar por edad. La tendencia se ha mantenido descendente desde los años ochenta.

En Europa el 9% de todas las muertes tuvieron como causa una ECV, con grandes diferencias entre países. Existe un área de reducida mortalidad por ECV, situada en el centro del oeste de Europa, que incluye Francia, Países Bajos, norte de España y de Italia. Los países con tasas de mortalidad más elevadas se encuentran en el centro y este de Europa y algún país mediterráneo, como Grecia y partes del sur de España e Italia (324). Según el informe "Health at a Glance: Europe 2012" (106) de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) la mortalidad global por ECV en Europa presenta una tendencia descendiente desde 1995, con un caída más acusada desde 2003 (Figura 20). En países como Austria, Estonia y Portugal la mortalidad por ECV ha descendido un 60% en ese período y solo tres países han presentado caídas más moderadas: Lituania, Polonia y la República Eslovaca. Esto probablemente se explique por la reducción de factores de riesgo y a una mayor supervivencia, debido a la mejora del diagnóstico y tratamiento médico.

En España (325) las ECV son la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda de mortalidad específica global. La tasa cruda de mortalidad en España es de 95 por 100.000 habitantes/año, mayor en mujeres que en hombres y se encuentra en posiciones intermedias en comparación con el resto de países occidentales. La variabilidad entre las comunidades autónomas es muy llamativa. Se mantiene una tendencia descendente gracias al desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas, similares a las de otros países desarrollados.

Figura 32: Tendencias en la mortalidad por ECV en 3 países miembros de la Comunidad Europea. 1995-2009.



Tasas estandarizadas por edad con referencia a la población europea estándar.

Fuente: Base de datos de Eurostat. 2012. (106)

1.4.4.3 Hospitalizaciones y demanda de asistencia sanitaria

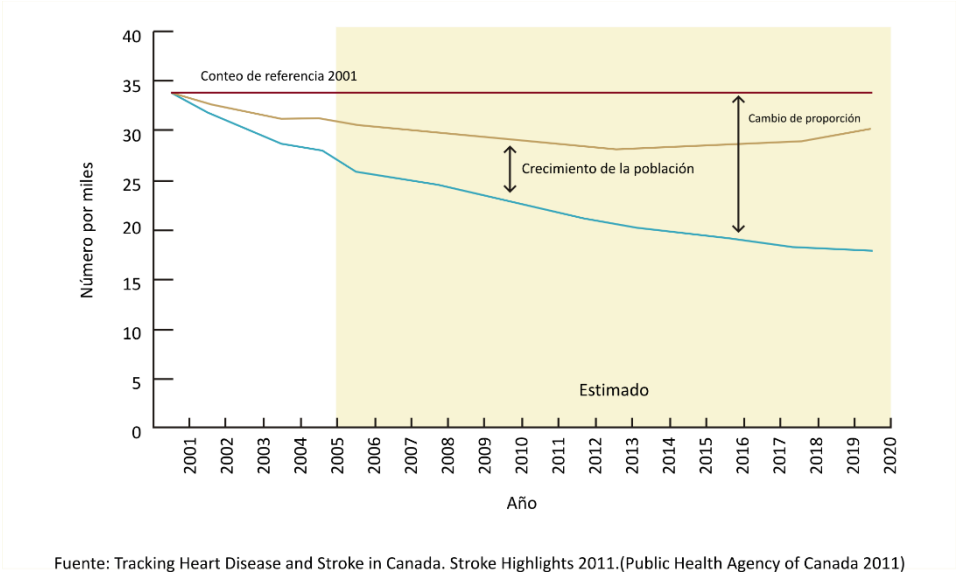
La muerte, el deterioro físico, el grado de discapacidad y las alteraciones en la calidad de vida son desenlaces importantes en la historia natural de una ECV, tanto en países en vías de desarrollo, como en países desarrollados. Se trata de un problema que crece cada año sobre todo en países desarrollados donde la población envejece y los avances en el tratamiento aumentan la supervivencia de pacientes con ECV, frecuentemente con secuelas que requieren cuidados postingreso profesionales. Los casos de falta de recursos específicos o manejo inadecuado pueden resultar en reingresos hospitalarios derivados de la misma enfermedad, aunque no se han publicado estudios que proporciones datos sobre la frecuencia de esto (326).

En los años 2005/06 se registraron las ECV en Canadá (305) como la primera causa de hospitalización con 38,341 admisiones, además de registrarse como complicación en 12,123

hospitalizaciones. La tendencia es descendente en hospitalizaciones y readmisiones por ECV, aunque se prevé un nuevo aumento de las tasas de ingreso cuando la generación del baby boom comience a cumplir edades con mayor riesgo de ECV y se eleve la incidencia de ECV debido al envejecimiento de la población (Figura 33).

En 1989 se admitieron unos 800,000 casos por ECV en hospitales de EEUU, mientras que en 1999 y 2009 llegaron casi al millón de casos. Más de dos terceras partes de estos pacientes tenían 65 años o más (327). La tasa de hospitalización por ECV aumentó hasta alcanzar en 1999 32.4 casos/10,000 habitantes, pese a la reducción de la mortalidad por ECV que se registró durante ese período (328). A lo largo de la siguiente década descendió hasta 31.8 casos/10,000 en 2009(329), descendiendo las admisiones un 20% en personas entre 65-74 años y un 24% en personas entre 74-85 años. La estancia media de días durante un ingreso por ECV no ha variado significativamente en la última década (5.3días), después de descender en la década anterior de 10.2 días a estos valores.

Figura 33: Proyección de tendencia en hospitalizaciones por ECV en Canadá. 2001-2020.



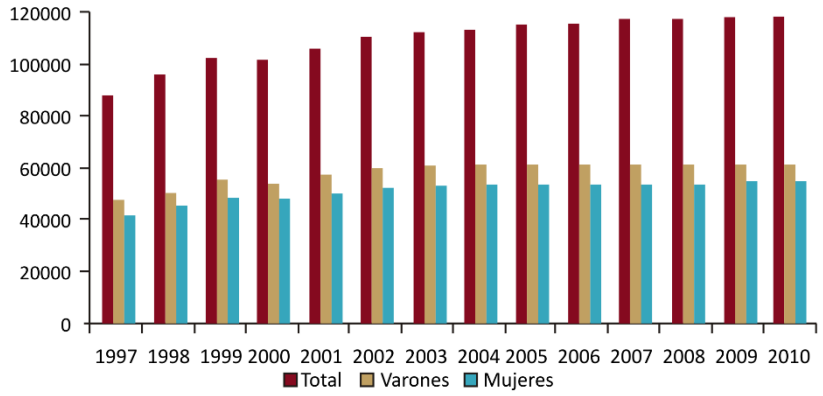
Fuente: Tracking Heart Disease and Stroke in Canada. Stroke Highlights 2011.(Public Health Agency of Canada 2011)

Según el informe australiano de 2013 (312), se hospitalizaron 51,000 pacientes con ECV en ese país en 2009/10, llegando a descender un 17% los ingresos por ECV en mujeres y un 15% en hombres desde 1998/99. La mayoría de las admisiones fueron de pacientes masculinos para todos los grupos de edades. Entre 2007 y 2011 se incrementaron las unidades hospitalarias especializadas en ECV de 54 a 74, aumentando el número de pacientes admitidos en estas en un 10% durante ese período. La estancia media de días durante un ingreso por ECV fue de 9 días.

En Europa no se publican datos globales y solo algunos países como Reino Unido disponen de datos actualizados (314). En Inglaterra el 1% de todas las admisiones en Hospitales de National Health Service (NHS) fueron debidas a ECV y el 2% en Escocia. La estancia media de días durante un ingreso por ECV descendió significativamente de 32 días en el año 2000 a 20 días en el 2010, probablemente en relación a los avances en tratamientos médicos.

En España (325) de 1991 a 2002 se incrementaron las admisiones hospitalarias por ECV en un 70%, probablemente relacionado con la mejora de los servicios sanitarios, reflejando el creciente impacto que estas enfermedades están suponiendo para el sistema sanitario llegando a más de 109.000 altas hospitalarias en 2002. Según los datos del INE de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del 2011, se dieron 232,000 altas con diagnóstico de ECV, manteniéndose la tendencia en aumento y superando a las altas con diagnóstico de cardiopatía isquémica desde el año 2008 (Figura 34).

Figura 34: Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. Altas hospitalarias con el diagnóstico principal de ECV (CIE9MC).



Fuente: INE: INEBASE 2009.

1.4.4.4 Discapacidad

La pérdida de independencia física y mental, las dificultades en la comunicación y la institucionalización pueden ser parte de las consecuencias de una ECV.

Las ECV son la primera causa de discapacidad física en personas adultas y la segunda de demencia a nivel mundial según la OMS (214), además de ser causa frecuente de epilepsia, caídas y depresión. Producen una mayor variedad de discapacidades que cualquier otra enfermedad y representan la primera causa de discapacidades complejas (314). A los 6 meses de una ECV isquémica, solo el 41,5% de los enfermos ha recuperado su independencia y se estima que de forma global el 44% de los supervivientes de ECV quedan con alguna dependencia funcional.

Según el informe de 2011 “Stroke Highlighs” (305) las ECV son la principal causa de discapacidad en Canadá y aproximadamente el 80% de los supervivientes de ECV canadienses refieren algún tipo de

restricción para realizar las actividades básicas de la vida diaria. En 2005/06 el 39.5% de las hospitalizados por ECV fueron dados de alta con una derivación a otra institución.

Según el último informe de EEUU sobre Enfermedades Cardiovasculares y ECV (306), estas últimas son una de las principales causas de discapacidad severa en su población. Se estima que casi la mitad de las personas mayores de 65 años que sufrieron una ECV en EEUU presentan como secuela una discapacidad moderada o severa y que las mujeres presentan mayor discapacidad que los hombres.

En América Latina, Perú presenta la mayor prevalencia de discapacidad severa por ECV según una revisión de estudios transversales realizada en 2011 (309) con un 46.7% de personas dependientes de un ayudante por esta causa en zonas rurales y 38.7% en urbanas. En el otro extremo se encuentran las zonas rurales de Méjico, que presentan un 18.6% de discapacidad severa referida.

El 75% de los supervivientes de una ECV presentan algún tipo de discapacidad en China según un estudio reciente (311) y la encuesta nacional australiana realizada en 2009 (330) informa de que 285,300 (46%) de los supervivientes presentan al menos una discapacidad causada por ECV, siendo más probable en hombres (37%) que en mujeres (33%) y encontrándose el 12% de estos ingresados en residencias por requerir ayuda para actividades básicas de la vida diaria y cuidados sanitarios.

No se han publicado datos de discapacidad por ECV para la región europea en conjunto, pero algunos países monitorizan la situación. Reino Unido informa que en 2012 el 22% de los 1.1 Millones de supervivientes de ECV en su país sufrían una discapacidad leve y un 36% una discapacidad moderada, severa o muy severa (314) y que el 11% de los pacientes con ECV requieren ingreso en residencias por primera vez, tras sufrir este evento. En España las ECV son la primera causa de discapacidad a largo plazo

y la segunda de demencias. En 1999 el 73% de los 811,746 dependientes mayores de 65 años en España presentaba una discapacidad o dependencia causada por ECV, el 16% una dependencia muy grave, el 50% una grave y el 34% restante una dependencia moderada (325).

1.4.4.5 Costes y carga global

Se estima que las ECV consumen entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en los países de rentas elevadas. Las ECV generan costes sanitarios directos (se calcula que en torno al 76% de los mismos) que se consumen en el primer año tras el evento, fundamentalmente en gastos hospitalarios y costes tardíos derivados de las necesidades especiales que presentan parte de los supervivientes, pero también costes indirectos, derivados de la pérdida de productividad y de la mortalidad prematura. En la tabla 9 las estimaciones proporcionadas por la OMS de costes derivados de ECV por regiones del mundo.

Tabla 9: Costes estimados de los 71 estudios que registran costes para ECV o ECV isquémica, por región

Región geográfica	N	Media,$	Mediana,$	Rango,$
Este de Europa	13	2822	1865	468-11523
Oeste de Europa	40	9438	7437	1448-25909
Suecia	14	24548	24984	7413-54157
Reino Unido	27	22377	1572	5026-10786
Japón	6	12883	8901	8266-22566
EEUU	53	28253	21006	7309-146149
Otros (Nueva Zelanda, Australia, Canadá)	12	16762	14229	7473-44874

Fuente: The International Agenda for Stroke. WHO, 2011(214)

Los costes de ECV isquémica en Canadá se estimaron en los años 2007 y 2009, reportándose valores de 3,6 y 2,8 billones de dólares canadienses respectivamente (305;331).EUU calculó que en 2008, los cuidados para supervivientes de ECV costaron unos $18.8 billones y estimó una pérdida de

productividad equivalente a $15.5 billones (306). Solo un año más tarde elevaron la estimación del coste global a $22.8 billones. En Europa ascienden los costes globales anuales a € 64.1 billones (332) y a £3.7 billones en Reino Unido (314).

La carga global de enfermedad a nivel mundial para ECV se estimó en el 2004(312) en una pérdida de 46.6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (312;325). Australia perdió 228,000 años de vida ajustados por discapacidad /100,000 habitantes en 2008, situándose entre los países con menor carga por ECV en el mundo y Suiza, con una pérdida de solo 1,132 años de vida ajustados por discapacidad/100,000 habitantes, fue el país con menor carga por ECV(312) ese año. En España se calculaba en el año 2000 que las ECV representaban la cuarta mayor carga de enfermedad para el país, causando el 4.4% de la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad total (325). Las ECV isquémicas, ocupan el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad global en el conjunto de países Europeos, causando la pérdida del 6,8% del total de años de vida ajustados por discapacidad y la pérdida del 6.9% de los años de vida totales perdidos por enfermedad (325).

1.5 Crisis convulsivas

1.5.1 Definición, clasificación y factores epileptógenos

Las crisis convulsivas o epilépticas son síntomas de disfunción cerebral que producen una descarga paroxística de un grupo de neuronas, hiperexcitables y localizadas en el cortex cerebral (333). Se diferencian dos formas de presentación clínica: las Convulsiones y la Epilepsia. Las convulsiones o crisis convulsivas implican una alteración súbita en la actividad eléctrica cortical que se manifiesta clínicamente por alteración de la conciencia, de la función motora, sensitiva o conductual. Pueden ser "provocadas" como reacción a un insulto sistémico o del sistema nervioso central, o no responder a ningún factor epileptógeno. Además pueden ser únicas o recurrentes. La Epilepsia la constituyen convulsiones "no

provocadas" y recurrentes, recidivantes durante períodos de meses o años, a menudo con un patrón clínico estereotipado y sin una patología aguda que pueda provocarlas (333).

La clasificación más reciente para las crisis epilépticas fue propuesta por la por Liga Internacional contra la Epilepsia en 2010, pero se encuentra inmersa en una gran polémica (334) y no goza de una buena aceptación. Por esta razón utilizaremos para este trabajo la clasificación anterior propuesta por la Liga Internacional contra la epilepsia en 1989 (333;335) más utilizada en la actualidad y en los estudios revisados que diferencia entre crisis parciales, generalizadas e inclasificables.

En la gran mayoría de los sujetos no se puede determinar la causa de las crisis epilépticas, aunque se conoce su asociación con varios trastornos o factores epileptógenos y con frecuencia representan una manifestación clínica de enfermedades conocidas (Tabla 10). Las personas con edades extremas (<2años y >65años) son más vulnerables a sufrir crisis convulsivas debido a que a esas edades los Factores epileptógenos y las causas adquiridas son más frecuentes.

Tabla 10: Factores epileptógenos

Grupo de trastornos	Ejemplos de enfermedad
Trastornos metabólicos	Hipo/hiperglucemia, hipo/hipernatremia, hipocalcemia, uremia, encefalopatía hepática, déficit de piridoxina
Trastornos cerebrovasculares	ECV, malformaciones arteriovenosas, trombosis de senos, encefalopatía hipertensiva
Traumas	Traumatismo craneal agudo, cicatriz meningocerebral, hematoma subdural o epidural
Infecciones	Meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales
Tóxicas	Sustancias simpaticomiméticas (ej. teofilina, anfetaminas, cocaína), isoniazida,antidepresivos tricíclicos, estricnina, alcohol, saturnismo
Tumores	
Anoxia o Hipoxia	
Anomalías cromosómicas	
Enfermedades hereditarias	Neurofibromatosis, Enfermedad de Sturge- Weber, Esclerosis Tuberosa
Fiebre	Convulsiones febriles (frecuentes en niños)

Fuente: Yusta, et al. Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. 2005(336).

1.5.2 ETIOPATOGENIA

Existen factores genéticos que determinan variaciones interindividuales en la susceptibilidad a producir crisis convulsivas en respuesta a una alteración cerebral crónica o transitoria. La disfunción genética de la excitabilidad cerebral y de su sincronización, causa probablemente las epilepsias primarias. Algunas lesiones adquiridas también pueden producir crisis convulsivas (337).

Los mecanismos fisiopatológicos básicos de una crisis convulsiva se pueden iniciar en una región muy discreta de la corteza cerebral y después propagarse a regiones vecinas (333;335). El inicio se caracteriza por una descarga súbita de potenciales de acción de alta frecuencia junto a una hipersincronización de una población de neuronas. Esto produce una despolarización neuronal sostenida mediada por el influjo de Ca++ extracelular que induce la apertura de canales de Na+ dependientes de voltaje y la entrada de Na+, generando repetidamente potenciales de acción. Estos producen una despolarización en meseta, seguida de una repolarización rápida y finalmente una hiperpolarización mediada por receptores a GABA y la entrada de Cl-, o la salida de K+, dependiendo del tipo de célula. Esta secuencia de eventos se denomina descarga despolarizante paroxística (338). La propagación de las crisis convulsivas ocurre cuando hay activación suficiente para reclutar neuronas cercanas, propagando la actividad epiléptica a áreas contiguas a través de conexiones corticales locales y a áreas más lejanas, a través de vías de asociación largas (Ej. cuerpo calloso). Para que la despolarización neuronal sostenida se pueda producir debe existir un grupo de neuronas potencialmente excitables a ese nivel patológico, darse un aumento de la actividad de excitación glutaminérgica a través de conexiones recurrentes para posibilitar la propagación del impulso y producirse una disminución de la actividad inhibidora GABAnérgica (338;339).

Desde hace décadas se publican descripciones de casos de diferentes tipos de crisis convulsivas en relación con el uso de cocaína (340-342). Se han observado convulsiones después de la administración de cocaína por cualquier vía y algunos casos se han descrito como de difícil control y causa de muerte.

La evidencia preclínica apoya la teoría de una relación causal entre el consumo de cocaína y las crisis convulsivas, ya que se ha podido demostrar en estudios con animales que la administración de dosis altas de cocaína y de dosis subconvulsionantes repetidas, producen crisis convulsivas (343;344). La acción inhibidora de la cocaína sobre el sistema GABAnérgico y su efecto de elevación de Serotonina (46) producen excitación neuronal y podrían desencadenar la descarga despolarizante paroxística (345). Además causa un bloqueo de los canales de Na+ y facilita de esta forma la hiperexcitación neuronal (346). El mecanismo fisiopatológico descrito para la relación causal entre crisis convulsivas y el consumo crónico de cocaína es el fenómeno de kindling o tolerancia inversa, demostrado en modelos animales tras el uso repetido de cocaína y que produce una sensibilización neuronal de los receptores cerebrales, induciendo cambios epileptógenos progresivos en el sistema nervioso central. A través de este fenómeno se explicaría también que pacientes con historia previa de convulsiones no relacionadas con la cocaína, presenten una sensibilidad aumentada a los efectos convulsionantes de esta (347). Publicaciones recientes sugieren la participación de mecanismos serotoninérgicos en el efecto epileptogénico de la cocaína (46;348) demostrando en animales un incremento de las crisis convulsivas y su severidad, al administrar Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (46) y antagonizando la aparición de convulsiones inducidas por cocaína al administrar antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT2 (345;349). Se ha relacionado en animales la acción de la proteína CART con un aumento del riesgo de sufrir convulsiones y temblores, planteando una elevación de los niveles de cortisona como mecanismo fisiopatológico (350;351).

1.5.3 Manifestaciones clínicas, diagnóstico, evolución y complicaciones

Las características de las crisis convulsivas varían mucho dependiendo de la zona del cerebro en la que se genera la descarga despolarizante paroxística y de su propagación. Pueden producirse síntomas transitorios, como ausencias o pérdidas de conocimiento, así como trastornos del movimiento, de los sentidos o de la función mental (352). Algunas personas con epilepsia tienen una percepción extraña como hormigueo, un olor que no existe o cambios emocionales antes de cada convulsión, denominándose ese fenómeno aura. En las crisis convulsivas tónico-clónicas se produce pérdida de conciencia con movimientos tónico-clónicos tanto en extremidades, como en la cara y en caso de tratarse de una crisis focalizada, los movimientos se localizaran en un área del cuerpo. Otros síntomas que pueden aparecer son trismo, incontinencia, sialorrea, apnea o dificultad respiratoria con cianosis y fractura de huesos por contractura prolongada e intensa. Los síntomas suelen detenerse después de unos cuantos segundos, aunque pueden llegar a durar minutos. Cuando la convulsión cede la persona recupera la conciencia y se manifiesta el estado postictal caracterizado por dolores, fatiga intensa y confusión. Los episodios de ausencias se manifiestan por un desvanecimiento breve, seguido de un período de confusión. El diagnóstico requiere una anamnesis detallada, estudios neurofisiológicos y de imagen, aunque el electroencefalograma convencional continúa siendo el estándar diagnóstico para pacientes con crisis convulsivas (333). Habitualmente se logra identificar y tratar una causa subyacente antes de diagnosticar una epilepsia. La mayoría de las epilepsias presentan un buen pronóstico, manteniéndose entre un 60 y 80% libre de crisis convulsivas con tratamiento farmacológico (333;352).

1.5.4 EPIDEMIOLOGÍA

1.5.4.1 Prevalencia e incidencia

La epidemiología de las crisis convulsivas está poco estudiada debido a que muchos estudios no aportan datos desagregados de la epilepsia para esta categoría clínica. No existen indicadores internacionales normalizados para su monitorización, así que con frecuencia difieren las clasificaciones utilizadas en las encuestas, dificultando la obtención y comparación de datos para el estudio de las crisis convulsivas como cuadro clínico independiente de la epilepsia.

La OMS (353) estima que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, encontrándose el 80% de estos enfermos en países en vías de desarrollo. La prevalencia de epilepsia para la población mundial es de 4-10‰ casos (2.7-41) y la tasa de incidencia global de 23-190 casos/100,000 habitantes (40-70 casos/100,000 en países desarrollados y 190 casos/100,000). La incidencia es discretamente mayor entre hombres, tanto en países desarrollados como en los en vías de desarrollo. En EEUU es el cuarto trastorno neurológico más común con una prevalencia del 1%(354). En Europa 8.2‰ personas padecen Epilepsia (355). La Tasa de Incidencia se calcula en 30 casos/100,000 para adultos entre 20-64 años y en 100 casos/100,000 para mayores de 65 años en esta región (356). Reino Unido reportó para el año 2011(357) una prevalencia de epilepsia de 9.7‰ y una tasa de incidencia de 51 casos/100,000.

La tasa de incidencia de crisis convulsivas mundial se estima en 33-198 casos/100,000 habitantes (353). En EEUU (358) unas 300,000 personas sufren una primera crisis convulsiva cada año, 100,000 de estas son niños y la mayoría corresponden a convulsiones febriles. La Incidencia de crisis convulsivas es de 29-39 por 100,000 personas/año y de crisis convulsivas únicas (no recurrentes) de 23-61 por 100,000

personas/año. La distribución entre sexos y edades es muy similar a la descrita para epilepsia y se estima que aproximadamente el 10% de la población de EEUU va a sufrir alguna vez en la vida una crisis convulsiva.

1.5.4.2 Mortalidad

Las tasas globales de mortalidad por epilepsia varían entre 1-8 por 100,000 habitantes y la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para epilepsia entre 1.3-9.3, sin poder excluir que se hayan contabilizado algunas crisis convulsivas (353).

Un estudio sueco reciente (359) siguió durante 40 años a 70.000 personas con epilepsia y encontró que estas presentaban un riesgo de muerte prematura 11 veces más elevado (aOR: 11.1 IC: 10.6-11.6) que la población general y para todas las causas de muerte, lo que podría sugerir una relación con su enfermedad de base. El 16% de todas las muertes se relacionaban con accidentes y un 5% con suicidio, siendo el riesgo de suicidio 3 veces más elevado para epilépticos (aOR: 3.7 IC: 3.3-4.2). Se ha documentado el riesgo de sufrir muerte súbita durante las crisis convulsivas (360), relacionándose con el 25-65% de las los fallecimientos en epilépticos (355). 1150 personas fallecieron durante 2009 por causas directamente relacionadas con la epilepsia en Reino Unido, el 42% evitable y aproximadamente la mitad por muerte súbita (357).

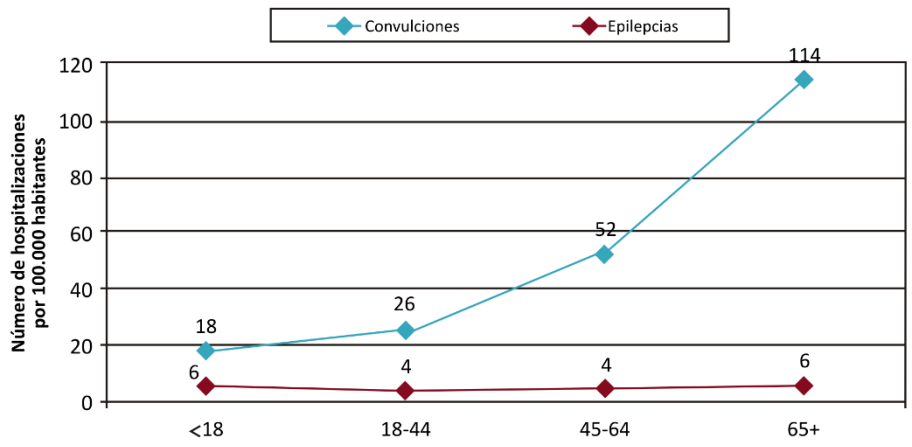
No se publican datos de mortalidad para crisis convulsivas por separado, aunque se han estimado RME de 2.5 y 4.1 para el año 2000 en Suecia y 2008 en EEUU respectivamente (358;361).

1.5.4.3 Hospitalizaciones y demanda de asistencia sanitaria

Únicamente un 52.8% de los adultos con epilepsia referían haber visto a un neurólogo en los últimos 12 meses en una encuesta realizada en EEUU en 2010(354). Sin embargo en la mayoría de países europeos prácticamente la totalidad de los epilépticos se encuentran en seguimiento por un neurólogo, pudiendo optar incluso por especialistas epileptológos (355).

El 3.6% (1.4 millones) de todos los ingresos hospitalarios realizados en EEUU en 2005 correspondían a crisis convulsivas o a epilepsia y en 277,000, uno de estos trastornos era el motivo principal de ingreso. Se observa un mayor número de ingresos en edades avanzadas a expensas de una mayor prevalencia de crisis convulsivas (362) (Figura 24). En el último informe intermedio del estudio longitudinal australiano "Epilepsy" se refleja que el 57% de los epilépticos incluidos requirieron al menos una vez durante el período de estudio un ingreso hospitalario debido a crisis convulsivas (357).

Figura 35: Tasa de hospitalización de crisis epilépticas y epilepsia, según edad en EEUU. 2005.



Fuente: AHRQ, Center for Delivery, Organization, and Markets. Healthcare cost and Utilization Project. Nationwide Inpatient Sample. (NIS), 2005

1.5.4.4 Discapacidad

A nivel mundial se aprecia un gradiente por edades y países en las discapacidades relacionadas con epilepsia. Las mayores prevalencias de discapacidad se encuentran en niños y adolescentes de países en vías de desarrollo, invirtiéndose esta relación a edades avanzadas con mayor número de casos en países desarrollados (353).

Más de un tercio de la población epiléptica continúa sufriendo crisis convulsivas pese al tratamiento. Esto, al igual que el retraso en el diagnóstico, la carencia de un tratamiento adecuado o la falta de asistencia médica especializada, aumenta el riesgo de crisis convulsivas recurrentes en el enfermo y eleva el riesgo de sufrir daño cerebral, discapacidad o la muerte. Esto, junto al elevado riesgo de sufrir un daño cerebral permanente en condiciones de vida difíciles, explica que se duplique la prevalencia de discapacidades secundarias a epilepsia en países con escaso desarrollo económico. La epilepsia se asocia además a consecuencias psicológicas y sociales, frecuentemente relacionadas con el estigma que produce la enfermedad, y que repercuten en la vida cotidiana del enfermo, produciendo incapacidad para realizar actividades de la vida diaria (353). El 49% de los participantes en el estudio australiano “Epilepsy” refirieron haber recibido alguna vez en la vida tratamientos injustos en su centro de trabajo, escolar o en su comunidad y el 52% haber padecido depresión(357). En Reino Unido 69,700 epilépticos solicitaron una pensión por discapacidad durante el año 2009(357).

1.5.4.5 Costes y carga de enfermedad

Los costes directos generados por la epilepsia en EEUU se estiman en $15 billones anuales (354) y en la India en el 0.5% del Producto Interno Bruto del país ($344 por caso de epilepsia y año) (363). En varios estudios europeos realizados en las últimas dos décadas se ha podido demostrar que los costes directos

son muy elevados en el primer año tras el diagnóstico, pero que se reducen en los años siguientes (355). Se estiman en aproximadamente €15.5 billones anuales.

La contribución de la epilepsia a la carga de enfermedad global en el año 2000 fue de unos 7 millones (0.5%) de años de vida ajustados por discapacidad (353). Actualmente se realiza un esfuerzo conjunto entre la OMS, la International Leage Against Epilepsy y el International Bureau for Epilepsy dirigido a realizar estudios que proporcionen datos de incidencia, de costes y de carga de enfermedad.

1.6 La relación entre el consumo de estimulantes y crisis convulsivas o enfermedades cerebrovasculares. Plausibilidad biológica y consideraciones epidemiológicas

Tanto en libros de texto de medicina como en informes institucionales y guías clínicas es habitual encontrar referencias a psicoestimulantes como factor de riesgo para enfermedades neurológicas. Con frecuencia en estos textos se consideran causas de ECV y crisis convulsivas en estos textos y se señalan otros trastornos neurológicos (discinesias, cefaleas, vértigo) como complicaciones del consumo de cocaína o ETA. La mayoría de los autores se limitan a implicar mecanismos fisiopatológicos de estos en la etiopatogenia de las complicaciones y no aportan evidencia científica para esta relación causal. Suelen referenciar publicaciones de investigación básica o en animales, de series de casos y de manera reiterada los mismos estudios epidemiológicos con limitaciones metodológicas importantes. No obstante debemos considerar como ya hemos planteado con anterioridad la posibilidad de que exista un efecto de clase (60) en el grupo de los psicoestimulantes cuando nos referimos a posibles etiologías de complicaciones neurológicas agudas, que reforzaría esta evidencia preclínica relacionada con la plausibilidad biológica de la asociación. Independientemente de esto resulta también muy difícil encontrar datos sobre la prevalencia de estos problemas en consumidores de cocaína o ETA, ya que no se recogen en encuestas sobre consumo de drogas y solo aparecen pocos estudios publicados. Tampoco se encuentran datos fiables para la prevalencia de consumo en la mayoría de estudios con casos de ECV o crisis convulsivas, debido a que el carácter oculto del consumo ilícito o recreativo de psicoestimulantes dificulta su registro en el historial

clínico. En general se asocian prevalencias altas de consumo de cocaína o ETA a edades jóvenes, en las que el riesgo de complicaciones neurológicas agudas es menor. Esto complica el estudio de esta relación y contribuye probablemente a la escasez de publicaciones. No obstante existen problemas, como las ECV hemorrágicas y las crisis convulsivas que pueden aparecer a cualquier edad y que, aunque el consumo de psicoestimulantes en edades con mayor riesgo es poco frecuente, deben considerarse. Así mismo parece probable que puedan confluir en un mismo individuo factores de riesgo conocidos con un consumo de cocaína o ETA y sumarse riesgos. Por ejemplo el hábito de fumar y la obesidad, ambos factores de riesgo conocidos para ECV, con consumo de cocaína esnifada. Con los datos actualmente disponibles no es posible describir la posible interacción resultante.

1.7 Consideraciones para la investigación

1.7.1 Revisiones sistemáticas

En las últimas décadas las publicaciones se han multiplicado en la literatura médica, existiendo multitud de revistas especializadas que divulgan todo tipo de investigaciones relacionadas con el campo de la medicina. Resulta imposible para una persona mantenerse informado sobre todo lo publicado en su campo, además de que carece de sentido, ya que muchos de los estudios publicados son pequeños y por si solos no aportan datos relevantes. No obstante, el resumen y la integración de todos los resultados publicados en relación con una pregunta de investigación pueden ofrecer evidencia sólida.

Existen diferentes formas de resumir la información publicada, realizándose tradicionalmente revisiones de literatura médica sin seguir un método específico

Estas revisiones llamadas narrativas son métodos subjetivos no sistemáticos, utilizados para resumir los resultados de investigaciones. En estas se realiza un resumen cualitativo de los estudios originales que el experto o revisor considera más relevantes, presentando las medidas de efecto que estos aportan. Representan un camino poco eficaz para la extracción de información útil, con importantes problemas metodológicos, como la falta de validez como estudio debido la ausencia de protocolo y

apartado de metodología, la carencia de sistemas para evitar sesgos y el no ser posible reproducirlas. Además es frecuente que lleguen a conclusiones muy parecidas entre sí.

Para evitar estos problemas y poder conocer con exactitud el estado del conocimiento en relación a una cuestión en concreto, se desarrollaron las RS. Son investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios. Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación.

Las revisiones sistemáticas sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante una metodología que limita el sesgo y el error aleatorio y les confiere carácter científico. Siempre deben responder a una pregunta de investigación concreta e incluir los siguientes pasos:

- Concreción de cuantificación de resultados (definir medidas de efecto)
- Localización resultados (búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes)
- Selección de los artículos (mediante criterios explícitos y reproducibles)
- Búsqueda información (descripción del diseño y de la ejecución de los estudios originales)
- Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos
- Evaluación heterogeneidad
- Combinación y análisis de resultados (síntesis de los datos obtenidos e interpretación de los resultados)

Aunque la revisión sistemática es una herramienta de síntesis de información, no siempre es posible presentar resumidamente los resultados de los estudios primarios. Cuando estos no se combinan estadísticamente, la revisión se denomina revisión sistemática cualitativa. Por el contrario una revisión sistemática cuantitativa o metaanálisis es una revisión sistemática que usa métodos estadísticos para combinar los resultados de dos o más estudios.

Las revisiones sistemáticas resultan imprescindibles para revisar conceptos y asociaciones tradicionalmente admitidas en la práctica clínica. Son una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación.

No obstante presentan limitaciones. Así, por ejemplo, resulta difícil integrar resultados de estudios muy heterogéneos en sus definiciones o con calidades metodológicas muy diferentes, al igual que estudios que presenten varias medidas de impacto.

Además las revisiones sistemáticas son susceptibles al sesgo de publicación (estudios no publicados de resultados negativos y de publicaciones en idiomas diferentes al inglés) y de selección (por el propio autor), que se pueden controlar en parte a través de la realización por al menos dos revisores de los pasos de selección y evaluación de los resultados.

2 JUSTIFICACIÓN

El uso de psicoestimulantes como drogas ilícitas ha ido creciendo a lo largo de las últimas décadas hasta hacer que la cocaína y los ETA se conviertan en las dos drogas ilegales más consumidas después del cannabis. Unos 14,5 millones de europeos refieren haber probado la cocaína alguna vez en la vida, variando las prevalencias nacionales del 0,3% a un 9,6%. Y solo en Europa se estima que aproximadamente 12,1 millones de personas han probado la anfetamina alguna vez en la vida (102), y que un 1% de los adultos jóvenes (15-34 años) la habían consumido durante el último año. Además ha crecido exponencialmente la venta de ETA de prescripción como tratamiento para el TDAH en las últimas dos décadas, mostrándose ya indicios de un aumento en paralelo del uso indebido o abuso de estos estimulantes. Y si bien este incremento del consumo parece haberse estabilizado en muchos países desarrollados, se mantiene en ascenso en otras regiones del mundo.

Adicionalmente, la aparición de nuevas drogas estimulantes y el envejecimiento de algunos consumidores, como los habituales de cocaína, suponen un desafío a la hora de prevenir todas las posibles consecuencias negativas de su consumo. Estas consecuencias son muy diversas y muchas de ellas son bien conocidas por la sociedad y los usuarios. Hablamos de sustancias cuyo consumo implica un aumento en el riesgo de padecer determinadas enfermedades cardiovasculares como infartos de miocardio o psiquiátricas como psicosis con alucinaciones. Pero junto a la evidencia de su relación con estas complicaciones, existen amplias áreas en las que aún no se han establecido claramente relaciones de causalidad. Posiblemente porque a la hora de investigarlas, nos enfrentamos a dificultades propias de este campo de estudio. El carácter ilegal de muchas de estas sustancias determina la principal de las múltiples dificultades con las que un investigador se enfrenta a la hora de valorar las consecuencias de su consumo: sus usuarios no suelen reconocerlo. Por esto, unido a otras dificultades metodológicas, muchas veces se prima el estudio de aquello que puede ser estudiado por encima de lo que tiene mayor magnitud o relevancia.

Probablemente por ese motivo la relación entre el uso de psicoestimulantes y la aparición de complicaciones neurológicas agudas está menos documentada en la literatura científica que su asociación con otras complicaciones. Este hueco en el conocimiento científico se hace especialmente relevante si se considera la magnitud y la relevancia de las complicaciones neurológicas agudas. Se estima que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia y unos 15 millones de personas sufren una Enfermedad Cerebrovascular (ECV) a nivel mundial todos los años, causando a 5 millones de estas personas la muerte y alguna discapacidad a otros 5 millones. Las ECV se consideran la primera causa de discapacidad en países desarrollados y se estima la carga global de enfermedad a nivel mundial en una pérdida de 46.6 millones años de vida ajustados por discapacidad. Además resulta evidente que la magnitud del problema en los países desarrollados va a verse enormemente incrementada en los próximos años con el envejecimiento de la población, sobre todo considerando la mayor incidencia de ECV a edades avanzadas.

En la literatura médica hace décadas que se relaciona el consumo de psicoestimulantes con la ocurrencia de complicaciones neurológicas agudas, aunque la mayor parte de las publicaciones se limiten a describir casos o series de casos, sin aportar evidencia para la asociación. La mayoría de los estudios publicados pertenecen al campo de la investigación básica, encontrándose un gran volumen de publicaciones sobre estudios realizados en modelos in vitro, animales o informáticos. Estos logran demostrar que existe plausibilidad biológica para estas posibles asociaciones, pero sus resultados no pueden ser extrapolados a humanos debido a múltiples factores como el uso de dosis experimentales diferentes a las habitualmente consumidas por usuarios de drogas y la falta de consideración de interacciones y confusiones potenciales presentes en poblaciones naturales. Otros estudios experimentales presentan cierto valor epidemiológico al realizarse en consumidores de psicoestimulantes, pero no aportan evidencia para las asociaciones. Únicamente observan efectos de los psicoestimulantes sobre fenómenos fisiológicos relacionados en hipótesis etiopatogénicas con la aparición de crisis convulsivas o ECV, pero sin implicación inequívoca como mecanismos de producción de ECV.

En los estudios que relacionan el consumo de psicoestimulantes y las complicaciones neurológicas agudas, los trastornos más estudiados son las crisis convulsivas y las ECV. Sin embargo, la imposibilidad ética de que se realicen ensayos clínicos y las dificultades asociadas al seguimiento de pacientes determina que la mayor parte de estos estudios no sean de carácter longitudinal. Esencialmente se trata de aislados estudios de cohorte, unos pocos estudios de Casos y Controles, varios transversales y una gran variedad de otros diseños con menor grado de evidencia científica.

Las Revisiones Sistemáticas de la literatura buscan sintetizar esa evidencia disponible revisando los artículos primarios con el objetivo de resumir la información existente respecto del tema en cuestión. Las revisiones publicadas en relación a consumo de psicofármacos y complicaciones neurológicas agudas no son sistemáticas y realizan sin más un resumen subjetivo de las publicaciones que el autor decide. Por todo ello es necesario que para conocer el estado de la situación de los complicaciones neurológicas agudas (crisis convulsivas y ECV) en relación al uso de psicoestimulantes y poder marcar el camino para futuras investigaciones, se realice una revisión y síntesis de la evidencia científica publicada hasta el momento siguiendo una metodología sistemática que permita llegar a conclusiones sobre el estado de la cuestión y cómo avanzar en él.

Este trabajo se compone de tres revisiones sistemáticas de la literatura científica que dan respuesta a esta necesidad resumiendo una la evidencia publicada para la asociación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas, la segunda la evidencia sobre la asociación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de ECV, y una tercera sobre la evidencia disponible para la asociación entre el consumo de ETA y la ocurrencia de ECV. Estas tres publicaciones pondrán a disposición de la comunidad científica un resumen de los hallazgos y ayudaran a orientar nuevas investigaciones y estrategias.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Compilar y resumir la evidencia científica disponible sobre la relación entre el consumo de psicoestimulantes y la ocurrencia de dos importantes complicaciones neurológicas agudas: enfermedades cerebrovasculares y crisis convulsivas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1 Evaluar la evidencia científica disponible en estudios clínico-epidemiológico sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas.

2.1 Evaluar la evidencia científica disponible en estudios clínico-epidemiológico sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

3.1 Evaluar la evidencia científica disponible en estudios clínico-epidemiológico sobre la relación entre el consumo de ETA y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

4 METODOLOGÍA

Para responder a los objetivos planteados se realizaron tres revisiones sistemáticas de la literatura científica con el fin de identificar y resumir la evidencia científica disponible hasta los años 2014-2016 sin fecha de inicio límite. Estas revisiones dieron como fruto las siguientes tres publicaciones:

1. La relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas: una revisión sistemática. (A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures.)(364)
2. Consumo de cocaína y riesgo de enfermedad cerebrovascular: una revisión sistemática. (Cocaine use and risk of stroke: a systematic review.)(365)
3. Uso de estimulantes tipo anfetamínico y riesgo de enfermedad cerebrovascular: una revisión sistemática. (Risk of stroke in prescription and other amphetamine-type stimulants use: A systematic review.)(366)

A continuación se desarrollará la metodología de cada uno de las tres de manera individualizada.

4.1 Revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas

4.1.1 Bases de datos referenciales consultadas:

Antes de iniciar la búsqueda en bases de datos referenciales, se examinó la existencia de posibles revisiones sistemáticas precedentes en la base de datos de Cochrane Plus (The Cochrane Library) y MEDLINE.

Además se consultaron las siguientes bases de datos, habitualmente utilizadas en revisiones relacionadas con el campo de las drogodependencias: MEDLINE, EMBASE y PSYCINFO.

4.1.2 DESCRIPTORES Y PALABRAS CLAVE

Los términos Mesh, Emtree y descriptores propios de cada base de datos referencial, así como los términos en texto libre utilizados para explorar estas bases de datos. En las bases referenciales MEDLINE y EMBASE se combinaron términos que engloban temáticas relacionadas con nuestra pregunta de investigación como “sistema nervioso central”, “sobredosis”, “cocaína”, “trastornos relacionados con la cocaína”, “Emergencias”, “convulsiones” o “cocaína crack” y se añadieron descriptores como “epilepsia”, “estatus epiléptico” o “sobredosis de drogas”. Todos estos términos se combinaron utilizando conectores como “AND” y “OR” para formar cadenas de búsqueda adaptadas a nuestra revisión y se aplicaron a las bases de datos electrónicas ya mencionadas. La descripción completa y pormenorizada de las cadenas de búsqueda se encuentra en el Anexo 3.

4.1.3 SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

4.1.3.1 Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los artículos científicos originales en castellano, inglés, francés y alemán. Los criterios de inclusión se articulan en base a 5 ejes:

Diseño:

Inicialmente se excluyeron los estudios transversales debido a la debilidad de la evidencia científica que aportan; sin embargo, ante los escasos estudios observacionales y la ausencia de estudios longitudinales entre los artículos identificados, se reconsideró la inclusión de los estudios transversales en la revisión, teniendo en cuenta sus limitaciones metodológicas y el hecho de que no aportaran evidencia de asociación. Así, finalmente se incluyeron:

- Revisiones sistemáticas y Metanálisis

- Ensayos clínicos

- Estudios observacionales con grupo control:

  Cohortes

  Casos y Controles

- Estudios transversales de base poblacional con o sin grupo control

Población:

Se incluyeron aquellas publicaciones cuya población estuviera formada por adolescentes mayores de 14 años y adultos, en los que se determinara la aparición de crisis convulsivas y consumo de cocaína reciente, solo o asociado a otras sustancias e independientemente de la vía de administración, duración del consumo o dosis consumida.

Evento:

Crisis convulsivas o crisis epilépticas, relacionadas con consumo reciente de cocaína, solo o asociado a otras sustancias e independientemente de la vía de administración, duración del consumo o dosis consumida. Se consideró consumo reciente todo consumo en el que no se explicitara como requisito de inclusión en el estudio un período de abstinencia >72h previas al evento.

Comparación:

Cualquier alternativa.

Resultados:

Se buscaron e incluyeron las siguientes medidas de resultado cuando fue posible:

- Prevalencia o Incidencia de consumo reciente de cocaína en pacientes con ocurrencia de una o más crisis convulsivas
- Prevalencia o Incidencia de crisis convulsivas en pacientes consumidores de cocaína en los que no se documentara abstinencia en las 72h previas al evento.
- Diferencias estadísticas entre consumo de cocaína reciente y de otras sustancias en relación a crisis convulsivas
- Asociación temporal entre el consumo reciente de cocaína y la crisis convulsiva
- Relación dosis respuesta entre el consumo reciente de cocaína y la crisis convulsiva
- Medida de asociación (Odds Ratio) para la relación entre el consumo reciente de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas o consumo de cocaína reciente como factor de riesgo para la ocurrencia de crisis convulsivas
- Asociación entre diferentes vías de administración en el consumo reciente de cocaína y crisis convulsivas
- Asociación entre el consumo reciente de diferentes formas químicas de cocaína y la crisis convulsivas

4.1.3.2 Criterios de Exclusión

Se excluyeron todos los estudios con las siguientes características:

- Estudios no originales: revisiones narrativas, editoriales, cartas, artículos de opinión
- Estudios descriptivos a propósito de un caso o de series de casos
- Estudios en animales o de investigación básica
- Estudios en niños (<14 años), recién nacidos y embarazadas
- Estudios que investigaran la relación a través de fenómenos fisiológicos etiológicamente relacionados con las crisis convulsivas, sin establecer una relación directa con el evento (sobre potenciales auditivos evocados, Electroencefalograma (EEG), alteraciones funcionales detectadas por métodos de imagen)
- Estudios sobre trastornos cognitivos, de la memoria y/o del sueño

- Estudios sobre ECV, neuropatías periféricas, cefaleas u otros complicaciones neurológicas agudas no incluidas esta revisión.
- Abstinencia a cocaína documentada > de 72h (se descarta consumo reciente)
- Estudios que investigan complicaciones de las crisis convulsivas

4.1.4 Extracción de resultados

La extracción de los resultados de los artículos incluidos se realizó por dos investigadores independientes y siguiendo las recomendaciones del Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (367).

Se elaboraron tablas específicas en formato Microsoft Excel® para la extracción de los resultados, registrándose en estas la siguiente información:

- Diseño del estudio
- Tamaño muestral
- Lugar en el que se reclutaron a los individuos de la muestra
- País en el que se realiza el estudio
- Criterios de selección de la muestra
- Procedimientos para la valoración de la exposición y los resultados
- Otras variables relevantes para la asociación
- Resultados principales
- Información detallada sobre posibles sesgos sin controlar durante el reclutamiento o análisis
- Año de publicación
- Año en que se realizó el estudio

4.1.4.1 Medidas de efecto

Todos los resultados informados se obtuvieron directamente de los estudios. En la medida de lo posible se presentan los datos como medias y su desviación estándar (DE), con intervalo de confianza (IC) del 95%. Los resultados con una p> 0,05 se informan cómo no significativos.

Para estudios de casos-controles se tuvo en cuenta la Odds Ratio (OR) para estimar la magnitud de la relación entre el consumo de cocaína y las crisis convulsivas, al igual que en los estudios transversales con grupo control que aportaron medidas de asociación. En los estudios transversales sin grupo control solo se obtuvieron las proporciones informadas.

4.1.5 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados

Se elaboró específicamente un instrumento para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos en esta RS: el "ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE" (IQAS) (Anexos 4 y 5). Esta herramienta se desarrolló en base a criterios de herramientas de probada validez científica, como los propuestos por el Scottish Intercollegiate Network 2004(368), en la Escala de Newcastle-Ottawa (369) para la evaluación de la calidad metodológica de estudios no aleatorizados en revisiones sistemáticas y en el checklist para estudios sobre drogas de abuso desarrollado por el National Drug and Alcohol Research Centre (370) para trastornos relacionados con el uso de sustancias, así como en la escala para estudios transversales de Dherani et al. (371), que ha sido definida como de amplia aplicabilidad (372). Este proceso de elaboración se basó en una revisión exhaustiva de las fuentes antes mencionadas, el desarrollo de diferentes propuestas y su análisis hasta alcanzar un acuerdo entre los autores. La herramienta se compone por secciones separadas de acuerdo al diseño del estudio, y utiliza un sistema de puntuación basado en estrellas (Wells et al., 2013), para la evaluación de la validez externa e interna de los estudios, así como de los sesgos propios de estudios observacionales. Adicionalmente se incluyeron una serie de criterios ad hoc, basados en variables relacionadas con el tema en revisión, que facilitan la evaluación de los artículos y la valoración del control de los factores de confusión más relevantes para esta revisión sistemática (Anexos 4

y 5). También permitió valorar la calidad metodológica analizando criterios adaptados al diseño del estudio y la asociación investigada, así como comparar secciones metodológicas de diferentes estudios entre sí, debido a la agrupación que realiza. Utilizando el IQAS se puntúan 16 ítems para los estudios de casos y controles, y 14 ítems para los transversales al analizar criterios de los estudios seleccionados en la revisión sistemática como los siguientes:

- Interés de la pregunta de investigación para la revisión sistemática (General)
- Criterios de selección de la muestra y definición de caso (Específicos para la relación estudiada)
- Presencia de sesgo de selección (Específicos para la relación estudiada)
- Pérdidas en la muestra (Específicos para la relación estudiada)
- Adecuación de la medición de la exposición y de los resultados (Específicos para la relación estudiada)
- Adecuación del análisis estadístico (Específicos para la relación estudiada)
- Control por variables confusoras (Específicos para la relación estudiada)

No obstante, la IQAS, al igual que otras checklist, proporciona al final un valor de la calidad global que ayuda a la toma de decisiones. Para esto utiliza las evaluaciones con 1-2 estrellas realizadas a cada pregunta del cuestionario como sistema de puntuación, que permite una puntuación máxima de 5 estrellas.

4.1.6 Síntesis de resultados

Debido a la heterogeneidad de los estudios, tanto por las poblaciones incluidas, como desde el punto de vista estadístico, se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa (Metaanálisis) de los resultados en esta revisión sistemática y se realizó una síntesis cualitativa de los mismos.

4.2 Revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de enfermedades cerebrovasculares.

4.2.1 Bases de datos referenciales consultadas

Antes de iniciar la búsqueda en bases de datos referenciales, se examinó la existencia de posibles revisiones sistemáticas precedentes en la base de datos de Cochrane Plus (The Cochrane Library) y MEDLINE.

Además se consultaron cinco bases de datos habitualmente utilizadas en revisiones relacionadas con el campo de las drogodependencias: MEDLINE, EMBASE, SCOPUS , LILACS e IBECS.

4.2.2 DESCRIPTORES Y PALABRAS CLAVE

En todas las bases referenciales se combinaron términos que engloban temáticas relacionadas con nuestra pregunta de investigación como “sistema nervioso central”, “sobredosis”, “cocaína”, “trastornos relacionados con la cocaína”, “Emergencias”, “enfermedad cerebrovascular” o “cocaína crack” y se añadieron descriptores n texto libre como “hemorragia subaracnoidea”, “hemorragia intracerebral”, “aneurisma” o “sobredosis de drogas”. Todos estos términos se combinaron utilizando conectores como “AND” y “OR” para formar cadenas de búsqueda adaptadas a nuestra revisión y se aplicaron a las bases de datos electrónicas ya mencionadas. La descripción completa y pormenorizada de las cadenas de búsqueda se encuentra en el (Anexo 8).

4.2.3 SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

4.2.3.1 Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los artículos científicos originales en castellano, inglés, francés y alemán. Se siguió una jerarquía en la selección de los estudios para abordar con un umbral de calidad mínimo la valoración crítica de los mismos. Los criterios de inclusión se articulan en base a 5 ejes:

Diseño:

Ante los escasos estudios observacionales y la ausencia de estudios longitudinales hallados en revisiones relacionadas, se decidió la inclusión de los estudios transversales con grupo control en la revisión, teniendo en cuenta sus limitaciones metodológicas y el hecho de que no aportaran evidencia de asociación. Así, finalmente se incluyeron:

- Revisiones sistemáticas y Metanálisis
- Ensayos clínicos
- Estudios observacionales con grupo control: Cohortes
- Estudios observacionales con grupo control: Casos y Controles
- Estudios transversales de base poblacional con grupo control

Población:

Se incluyeron aquellas publicaciones cuya población estuviera formada por adultos mayores de 18 años en los que se determinara la aparición ECV y presentaran consumo de cocaína, solo o asociado a otras sustancias e independientemente de la vía de administración, duración del consumo o dosis consumida.

Evento:

ECV de cualquier tipo, relacionadas con consumo de cocaína, solo o asociado a otras sustancias e independientemente de la vía de administración, duración del consumo o dosis consumida.

Comparación:

Cualquier alternativa

Resultados:

Se buscaron e incluyeron las siguientes medidas de resultado cuando fue posible:

- Prevalencia o Incidencia de consumo reciente de cocaína en pacientes con ECV
- Prevalencia o Incidencia de ECV en pacientes consumidores de cocaína
- Diferencias estadísticas entre consumo de cocaína reciente y de otras sustancias en relación a ECV
- Asociación temporal entre el consumo reciente de cocaína y ECV
- Relación dosis respuesta entre el consumo reciente de cocaína y ECV
- Medida de asociación (Odds Ratio) para la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de ECV o consumo de cocaína como factor de riesgo para la ocurrencia de ECV
- Asociación entre diferentes vías de administración en el consumo reciente de cocaína y ECV
- Asociación entre el consumo reciente de diferentes formas químicas de cocaína y ECV

4.2.3.2 Criterios de Exclusión

Tras la eliminación de duplicados se obtuvieron 996 artículos, a los que se les aplicó los criterios de exclusión que se describen a continuación. En un primer filtro se identificaron criterios de exclusión por lectura del resumen y en un segundo paso por lectura de texto completo, hasta llegar al número de artículos seleccionados.

Se obtuvieron 9 artículos finales, 7 estudios de casos y controles y 2 estudios transversales con grupo control (Figura 26).

A través del resumen se pudieron identificar los siguientes motivos de exclusión:

- Estudios no originales: revisiones narrativas, editoriales, cartas, artículos de opinión
- Estudios descriptivos a propósito de un caso o de series de casos
- Estudios transversales que no seleccionan grupo control y/o no proporcionan medidas de asociación, o se centran en variables independientes diferentes al consumo de cocaína.
- Estudios en animales o de investigación básica
- Estudios en niños (<18 años), recién nacidos y embarazadas
- Estudios que investigan la relación a través de fenómenos fisiológicos etiológicamente relacionados con las ECV, sin establecer una relación directa con el evento (fundamentalmente alteraciones funcionales detectadas por métodos de imagen o efectos fisiológicos indirectos).
- Estudios sobre trastornos cognitivos, de la memoria y/o del sueño
- Estudios sobre crisis convulsivas, neuropatías periféricas, cefaleas u otras complicaciones neurológicas agudas no incluidas en esta revisión.
- Los criterios de exclusión de los artículos seleccionados tras el cribado inicial, y leídos a texto completo o “in extenso”, fueron los siguientes:
- Estudios con resultados que no responden a la pregunta de investigación
- Estudios con medidas de asociación que no se informan desagregadas del consumo de otras drogas para el consumo de cocaína.
- Estudios que investigan solo las complicaciones o secuelas de las ECV, así como estudios que evalúan resultados funcionales o clínicos en pacientes han sufrido una ECV

Finalmente, en el caso de estudios que analizan las mismas fuentes de datos, se seleccionó el estudio que analizara la población más grande.

4.2.4 Extracción de resultados

La extracción de los resultados de los artículos incluidos se realizó por dos investigadores independientes siguiendo las recomendaciones del Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (367).

Se diseñaron tablas específicas en formato Microsoft Excel® para la extracción de los resultados en las que se registró información bibliográfica y detalles específicos de los estudios seleccionados, incluyendo los siguientes datos:

- Diseño del estudio
- Tamaño muestral
- Lugar en el que se reclutaron a los individuos de la muestra
- País en el que se realiza el estudio
- Criterios de selección de la muestra
- Procedimientos para la valoración de la exposición y los resultados
- Otras variables relevantes para la asociación
- Resultados principales
- Información detallada sobre posibles sesgos sin controlar durante el reclutamiento o análisis
- Año de publicación
- Año en que se realizó el estudio

4.2.4.1 Medidas de efecto

Todos los resultados informados se obtuvieron directamente de los estudios. En la medida de lo posible se presentan los datos como medias y su desviación estándar (DE, con intervalo de confianza (IC) del 95%. Los resultados con una p> 0,05 se informan cómo no significativos.

Para estudios de casos-controles se tuvo en cuenta la Odds Ratio para estimar la magnitud de la asociación entre el consumo de cocaína y las ECV, al igual que para los estudios transversales con grupo control seleccionado (si aportan medidas de asociación).

4.2.5 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados

Al igual que en la primera de las revisiones sistemáticas de esta tesis, el instrumento para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos en esta revisión sistemática fue el IQAS (Anexos 9 y 10) El proceso de desarrollo de la misma ha sido ya expuesto en el anterior apartado de "metodología". Al igual que cuando el efecto buscado eran las crisis convulsivas, adicionalmente se incluyeron una serie de criterios ad hoc, basados en variables relacionadas con el tema en revisión, que facilitan la evaluación de los artículos y la valoración del control de los factores de confusión más relevantes para esta revisión (Anexos 9 y 10). También permite valorar la calidad metodológica analizando criterios adaptados al diseño del estudio y la asociación investigada, así como comparar secciones metodológicas de diferentes estudios entre sí, debido a la agrupación que realiza. Utilizando el IQAS se puntúan 16 ítems para los estudios de casos y controles, y 14 ítems para los transversales al analizar criterios de los estudios seleccionados en la revisión sistemática como los siguientes:

- Interés de la pregunta de investigación para la revisión sistemática (General)
- Criterios de selección de la muestra y definición de caso (Específicos para la relación estudiada)
- Presencia de sesgo de selección (Específicos para la relación estudiada)
- Pérdidas en la muestra (Específicos para la relación estudiada)
- Adecuación de la medición de la exposición y de los resultados

- (Específicos para la relación estudiada)
- Adecuación del análisis estadístico (Específicos para la relación estudiada)
- Control por variables confusoras (Específicos para la relación estudiada)

No obstante, la IQAS, al igual que otras checklist, proporciona al final un valor de la calidad global que ayuda a la toma de decisiones. Para esto utiliza las evaluaciones con 1-2 estrellas realizadas a cada pregunta del cuestionario como sistema de puntuación, que permite una puntuación máxima de 5 estrellas.

4.2.6 Síntesis de resultados

Debido a la heterogeneidad de los estudios, tanto desde el punto de vista estadístico, como refiriéndose a las poblaciones incluidas, se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa (Metanálisis) de los resultados en esta revisión sistemática y se realizó una síntesis cualitativa de los mismos.

4.3 Revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de estimulantes del tipo anfetamínico y la ocurrencia de enfermedades cerebrovasculares.

4.3.1 Bases de datos referenciales consultadas

Antes de iniciar la búsqueda en bases de datos referenciales, se examinó la existencia de posibles revisiones sistemáticas precedentes en la base de datos de Cochrane Plus (The Cochrane Library) y MEDLINE.

Además se consultaron seis bases de datos habitualmente utilizadas en revisiones relacionadas con el campo de las drogodependencias: MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, ISI WOK, LILACS e IBECS.

4.3.2 Descriptores y palabras clave

En todas las bases referenciales se combinaron términos que engloban los temas relacionados con nuestra pregunta de investigación como “estimulantes del sistema nervioso central”, “sobredosis”, “trastornos relacionados con anfetaminas”, “Emergencias”, “enfermedad cerebrovascular”, “agonistas alfa adrenérgicos” o “toxicidad por anfetaminas”, y se añadieron descriptores en texto libre como “estimulantes tipo anftamínico”, “dependencia a estimulantes tipo anfetamínico” o “trastornos relacionados con estimulantes tipo anfetamínico”. Todos estos términos se combinaron utilizando conectores como “AND” y “OR” para formar cadenas de búsqueda adaptadas a nuestra revisión y se aplicaron a las bases de datos electrónicas ya mencionadas. La descripción completa y pormenorizada de las cadenas de búsqueda se encuentra en el Anexo 13.

4.3.3 Selección de los artículos

4.3.3.1 Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los artículos científicos originales en castellano, inglés, francés y alemán. Se siguió una jerarquía en la selección de los estudios observacionales para abordar con un umbral de calidad mínimo la valoración crítica de los mismos y los criterios de inclusión se articulan en base a 5 ejes:

Diseño:

Se incluyeron:

- Estudios experimentales: Ensayos clínicos
- Estudios observacionales con grupo control: Cohortes
- Estudios observacionales con grupo control: Casos y Controles

Población:

Se incluyeron aquellas publicaciones cuya población estuviera formada por adolescentes >16 años y adultos, en los que se determinara la aparición de ECV y fueran usuarios de algún estimulante del tipo anfetamínico, solo o asociado a otras sustancias e independientemente de la vía de administración, duración del consumo o dosis consumida.

Evento:

ECV de cualquier tipo, relacionadas con consumo de estimulantes del tipo anfetamínico, solo o asociado a otras sustancias e independientemente de la vía de administración, duración del consumo o dosis consumida.

Comparación:

Cualquier alternativa

Resultados:

Se buscaron e incluyeron las siguientes medidas de resultado cuando fue posible:

- Asociación temporal entre el consumo reciente de estimulantes del tipo anfetamínico y ECV

- Relación dosis respuesta entre el consumo reciente de estimulantes del tipo anfetamínico y ECV

- Medida de asociación (OR, IRR o RR) para la relación entre el consumo de estimulantes del tipo anfetamínico y la ocurrencia de ECV

4.3.3.2 Criterios de Exclusión

Tras la eliminación de duplicados se obtuvieron 3620 artículos, a los que se les aplicó los criterios de exclusión que se describen a continuación. En un primer filtro se identificaron criterios de exclusión por lectura del resumen y en un segundo paso por lectura de texto completo, hasta llegar al número de artículos seleccionados.

Se obtuvieron 12 artículos finales, 4 estudios de cohorte y 8 estudios de casos controles (Ver Figura 38).

A través del resumen se pudieron identificar los siguientes motivos de exclusión:

- Estudios en animales, de investigación básica o que investigaran la relación a través de fenómenos fisiológicos etiológicamente relacionados con las ECV, sin establecer una relación directa con el evento (fundamentalmente alteraciones funcionales detectadas por métodos de imagen o efectos fisiológicos indirectos).
- Estudios no originales: revisiones narrativas, editoriales, cartas, artículos de opinión
- Estudios descriptivos a propósito de un caso, de series de casos o transversales
- Estudios en niños (<16 años), recién nacidos y embarazadas
- Estudios no centrados en ETA
- Estudios no centrados en ECV
- Estudios sobre tratamiento de trauma neurológico y post ECV

- Los criterios de exclusión de los artículos seleccionados tras el cribado inicial, y leídos a texto completo o “in extenso”, fueron los siguientes:
    - Estudios que no proporcionan medidas de asociación para la relación estudiada
    - Estudios con medidas de asociación que no se informan desagregadas del consumo de otras drogas para el consumo de estimulantes del tipo anfetamínico.

- Finalmente, en el caso de estudios que analizan las mismas fuentes de datos, se seleccionaba el estudio que presentara los resultados más recientes y analizara la población más completa.

4.3.4 Extracción de resultados

La extracción de los resultados de los artículos incluidos se realizó por dos investigadores independientes y siguiendo las recomendaciones del Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (367).

Se diseñaron tablas específicas en formato Microsoft Excel® para la extracción de los resultados. En estas tablas se registró información bibliográfica y detalles específicos de los estudios seleccionados, incluyendo los siguientes datos:

- Localización del estudio, país o región
- Año del estudio y de publicación
- Diseño del estudio
- Objetivos
- Tamaño muestral
- Fuente de reclutamiento de los participantes
- Criterios de selección de la muestra y metodología de selección

- Metodología de recogida de datos
- Distribución de la muestra por edad, grupo étnico y sexo
- Tipo de ECV
- Potenciales factores de confusión
- Resultados principales con medidas de asociación crudas y ajustadas, así como medidas de precisión
- Información detallada sobre posibles sesgos sin controlar durante el reclutamiento o análisis
-

4.3.4.1 Medidas de efecto

Todos los resultados informados se obtuvieron directamente de los estudios. En la medida de lo posible se presentan los datos como medias y su desviación estándar (DE, con intervalo de confianza (IC) del 95%. Los resultados con una p> 0,05 se informan cómo no significativos.

Para estudios de cohorte se tuvo en cuenta el Riesgo Relativo (RR) o la Razón de Tasas de Incidencia (IRR), y para casos-controles la Odds Ratio (OR) para estimar la magnitud de la asociación entre el consumo de ETA y las ECV.

4.3.5 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados

Se adaptó el instrumento de evaluación de la calidad metodológica de estudios observacionales "ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE" (IQAS) que ya hemos descrito con anterioridad (Anexo 14). También se desarrollaron nuevos criterios ad hoc en relación a variables propias del tema de esta revisión, con la intención de facilitar la evaluación de los artículos y la valoración del control de factores de confusión (Anexo 14). De esta forma en el IQAS adaptado se puntúan 16 ítems para los estudios de cohortes y de casos y controles, y analiza criterios de los estudios seleccionados en la revisión sistemática como los siguientes:

- Interés de la pregunta de investigación para la revisión sistemática (General)
- Criterios de selección de la muestra y definición de caso (Específicos para la relación estudiada)
- Presencia de sesgos (Específicos para la relación estudiada)
- Pérdidas en la muestra (Específicos para la relación estudiada)
- Adecuación de la medición de la exposición y de los resultados
- (Específicos para la relación estudiada)
- Adecuación del análisis estadístico (Específicos para la relación estudiada)
- Control por variables confusoras (Específicos para la relación estudiada)

Por lo tanto la IQAS continúa proporcionando un valor para la calidad global de los estudios, permitiendo evaluaciones con 1-2 estrellas a cada pregunta del cuestionario, con un máximo de 16 estrellas (Anexo 14)

4.3.6 Síntesis de resultados

Debido a la heterogeneidad de los estudios, tanto desde el punto de vista estadístico, como refiriéndose a las poblaciones y ETA estudiadas, se descartó la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa (Metanálisis) de los resultados en esta revisión sistemática y se realizó una síntesis cualitativa de los mismos.

5 RESULTADOS

5.1 Revisión sistemática 1: evidencia científica sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas.

Drug and Alcohol Dependence 133 (2013) 795–804

Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep

Review

A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures

L. Sordo[a,b,c,*], B.I. Indave[d], L. Degenhardt[e,f,g], G. Barrio[h], S. Kaye[e], I. Ruíz-Pérez[c,i], M.J. Bravo[a,c]

[a] National Centre of Epidemiology, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain
[b] Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain
[c] Network Biomedical Research Centers, Epidemiology and Public Health (CIBERESP in Spanish), Spain
[d] Service of Preventive Medicine, Mostoles Hospital, Madrid, Spain
[e] National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, NSW 2052, Australia
[f] Burnet Institute, VIC 3004, Melbourne, Australia
[g] Centre for Health Policy, Programs and Economics, School of Population Health, University of Melbourne, VIC 3010, Australia
[h] National School of Public Health, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain
[i] Andalusian School of Public Health, Granada, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 3 April 2013
Received in revised form 25 July 2013
Accepted 22 August 2013
Available online 2 September 2013

Keywords:
Neurologic disorder
Seizures
Cocaine use
Systematic review

ABSTRACT

Background: Institutional monographs/medical textbooks mention seizures as a neurological complication of cocaine, but no systematic reviews (SRs) have been published on this issue. We aimed to conduct a SR of the literature on the relationship between cocaine use and seizures and to summarize the biological plausibility of that relationship.
Methods: The pathophysiological mechanisms that may underlie an association between cocaine and seizures were summarized; a SR was then performed using three databases (EMBASE, Medline, PsycINFO) and the Cochrane-library to search for published papers (1980–2012) aimed at quantifying the associations between cocaine use and seizures. The inclusion criteria for selection were: articles based on clinical trials, cohort, case-control (CC) or cross-sectional (CS) studies, participants ≥14 years old and not pregnant, and use of cocaine in the last 72 h. Information was extracted, evaluated and cross-checked independently by two researchers.
Results: Of the 1243 potentially relevant articles initially identified; one CC and 22 CS studies were finally selected. The CC study did not find cocaine use to be a risk-factor for seizures. In addition to the limitations of the CS design, these studies had important methodological weaknesses and biases.
Conclusions: Despite its biological plausibility, no rigorous scientific evidence supports a causal relationship between cocaine use and seizures. The misinterpretation of the role of cocaine may have important implications in medical services. Well-conducted studies are urgently needed.

Contents

* Corresponding author at: National Centre of Epidemiology, Carlos III Health Institute, Avda Monforte de Lemos 5, 28029 Madrid, Spain. Tel.: +34 918222678.
E-mail address: lsordo@isciii.es (L. Sordo).

0376-8716/$ – see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.08.019

1. Introduction

Globally, cocaine use is a significant public health problem. The United Nations Office on Drugs and Crime World Drug Report (UNODC, 2013) estimated the past-year prevalence of cocaine use in 2011 as between 0.3% and 0.5% of the world population aged 15–64 (13.9–20.7 million people), with regions of North America (1.5%), West/Central Europe (1.2%) and Oceania (1.5%) having the highest levels of use. Cocaine use has been associated with a range of adverse consequences that potentially increase mortality (Degenhardt et al., 2011). These include: cocaine dependence; psychiatric morbidity; blood-borne viral infections among users who inject the drug; and cardiovascular and neurological complications (Devlin and Henry, 2008; Farooq et al., 2009; Roussotte et al., 2010; Trask and Kosofsky, 2000; van Holst and Schilt, 2011; Yeung et al., 2011). Seizures have also been a frequently reported complication since the early 1970s.

Preclinical evidence supports the contention that cocaine can produce seizures. Seizures have been observed in animal experiments (Karler et al., 1989), both at high-toxic doses of cocaine and after the repeated administration of subconvulsant doses of this drug (Karler et al., 1989; Post and Weiss, 1988). The two most important mechanisms thought to be involved in seizure occurrence that have been observed in preclinical studies are cocaine's inhibitory effect on GABAergic neurons and its effect of increasing serotonin levels (O'Dell et al., 2000b). Both mechanisms may produce seizures through the excitation of certain sets of neurons (Witkin et al., 2007).

In humans, seizures have also been observed at high-toxic doses (Hoffman et al., 1990). However, studies at the lower doses usually self-administered by addicts or abusers, while fairly numerous, are highly heterogeneous and have not yet been systematically reviewed. Furthermore, cocaine consumption is frequently accompanied by use of alcohol or other psychoactive substances that may influence the epileptogenic capacity of cocaine (Macedo et al., 2004). Thus, concomitant alcohol consumption must necessarily be taken into account in studying the relation between cocaine and seizures, given its effect of reducing the epileptogenic threshold (Leach et al., 2012).

Cocaine is mentioned as a factor related to seizures in multiple references in textbooks of internal medicine (Lowenstein, 2011), neurology (Roper and Samuels, 2009), institutional reports (Daras, 1996; EMCDDA, 2007), and journal articles (Cregler and Mark, 1986; Devlin and Henry, 2008; Meehan et al., 2010). In most cases, however, this relationship is treated in vague terms, either by merely mentioning its existence or simply including seizures in the list of neurological alterations that may follow cocaine use.

Even assuming the existence of a relationship between cocaine use and seizures, no published papers have addressed evidence on the specific role played by cocaine in inducing seizures systematically. This article aims to summarize the pathophysiological mechanisms underlying the aforementioned relationship as well as to provide a systematic review of available scientific evidence on the role of cocaine use in human seizures.

2. Summary of the biological plausibility of the relationship between cocaine use and seizures

Seizures include a variety of paroxysmal events and have been defined as clinical or subclinical disturbances of cortical function due to a sudden, abnormal, excessive, and disorganized discharge of brain cells. Clinical manifestations include abnormal motor, sensory and psychic phenomena. Recurrent seizures are usually referred to as epilepsy or seizure disorder. A seizure or a series of seizures may be the manifestation of an ongoing neurological disease that demands the implementation of special diagnostic and therapeutic measures (Roper and Samuels, 2009).

Viewed from an overall physiological perspective, seizures require three conditions: a set of pathologically excitable neurons; an increase in excitatory glutaminergic activity through recurrent connections in order to spread the discharge, and a reduction in the activity of the normally inhibitory GABAergic projections (Roper and Samuels, 2009).

Cocaine stimulates the central nervous system, and at high-toxic doses, seizures have been observed in humans (Hoffman et al., 1990). It has been generally accepted that seizures induced by cocaine are related to the repression of central inhibitory nervous systems such as GABAergic and other inhibitory neurons due to their blockade of sodium ion (Na^+) current, thereby stimulating excitatory neuronal activity (Dohi et al., 2005).

In addition, there is evidence of a relationship between cocaine use and a special mechanism that ostensibly creates a secondary seizure focus called "kindling," a progressive sensitization to the seizurogenic effects of cocaine (Meehan and Schechter, 1996). This cocaine-induced sensitization is produced when a constant dose of cocaine is intermittently and repeatedly administered over time; "kindling" is the mechanism that could explain the possible increase in convulsions associated with chronic cocaine consumption, as has been described in human cases (Rolland et al., 2011).

A growing body of evidence also suggests that serotonergic mechanisms play a major role in the seizurogenic effects of cocaine (Morita et al., 2005; O'Dell et al., 2000b). Cocaine augments the effects of serotonin (5-HT) by blocking reuptake, which leads to increased serotoninergic stimulation (Morita et al., 2005). Pharmacological animal studies have supported the role of 5-HT in mediating this toxic effect of cocaine: the occurrence and severity of cocaine-induced convulsions are increased by the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) fluoxetine, citalopram, paroxetine and the tricyclic antidepressant imipramine (O'Dell et al., 2000a). On the contrary, both 5-HT_2 receptor antagonists (cinanserin, ketanserin, and pirenperone; Ritz and George, 1997), and deletion of the 5-TH receptor gene (Witkin et al., 2007) antagonize cocaine-induced convulsions. Thus, concomitant use of cocaine and SSRI may lower the seizure threshold.

Accordingly, multiple theories could explain the neurobiology of the relationship between cocaine use and seizures. The GABAergic system, kindling and inhibition of serotonin reuptake are all mechanisms that may plausibly underlie this relationship.

3. Systematic review of evidence on the association between cocaine and seizures in human studies

3.1. Methods

A systematic review was conducted to identify peer-reviewed articles and other sources of data on cocaine- or crack-related seizures. Tailored search strings were devised and applied to three electronic databases: EMBASE, Medline and PsycINFO. The Cochrane library was also searched. The process was supervised by qualified specialist librarians. Search strings contained keywords and database-specific terms (MeSH headings; EMTREE terms and exploded terms). Search strings were developed for six themes: cocaine; cocaine-related disorders; cocaethylene; seizures and epilepsy. Multiple variations of the search themes were designed to ensure retrieval of a wide range of papers. Search strategies with high sensitivity and low specificity were applied to avoid omitting any potential studies either among primary cocaine users who consumed other drugs or in restricted samples of drug users who used cocaine but not as their main drug. (See Supplementary data 1).

The search was limited to human subjects and publication between 1980 and May 2012. In addition to English, we included French, German and Spanish literature. Additional reports and papers were identified from the reference list of retrieved articles. Prominent researchers in the field were also contacted by email and asked to indicate if any relevant data or gray literature had been missed.

Two researchers (L.S. and B.I.I.) independently reviewed all the literature retrieved, and each formed a shortlist of relevant articles and reports. The shortlists were compared and any differences as to the selection were resolved by consensus after a further review of the publications.

All papers deemed relevant were independently reviewed. The data extraction form for the collection of information from the selected articles and reports was designed by three researchers (L.S., B.I.I. and M.J.B.). Tabulation of elements of interest from each study included: study design, sample size, site of sample recruitment, country, eligibility criteria, assessment procedures for exposure and outcomes, other available variables relevant to the relationship between cocaine use and seizures, main results/outcomes, detailed information on possible uncontrolled biases during recruitment or analysis, publication year, and year of study. Data extraction was cross-checked in order to agree on information that could be ambiguous. Disagreements were resolved by consensus. Authors were contacted if any data of interest were unclear.

Articles were retained if they met the inclusion criteria regarding the study design (clinical trials, cohorts or case-control and cross-sectional designs), the study population (nonpregnant persons $\geq$14 years), the exposure (recent use of cocaine: <72 h, which is the upper limit of the time in which cocaine can be detected in urine (Weiss and Gawin, 1988), and the outcomes (seizures or epilepsy). Both published and unpublished studies were eligible for inclusion. Several criteria were grounds for excluding papers: (a) studies that were not focused on the drug of interest, or not reporting primary research data; (b) validation studies or treatment trials; (c) animal or in vitro studies; (d) hystofunctional or biomolecular studies, and (e) studies exclusively based on neuroimaging results, (f) studies in pregnant women or newborns, and (g) case studies, narrative reviews, discussion articles and letters to editor.

A standardized quality assessment form for observational studies was specifically designed for this systematic review. It was based on well-known and extensively used instruments: SIGN50 Scottish Intercollegiate Network (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011), the drug-related checklist developed by the National Drug and Alcohol Research Center, Australia (Degenhardt et al., 2009), and the cross-sectional studies scale of Dherani et al. (2008) which has been defined as of "broad applicability" (Voss and Rehfuess, 2013). The design process included a thorough review of the above-mentioned sources, the elaboration of different proposals, the discussion of their appropriateness and final agreement among the authors. The final version included three separate sections for case-control studies and cross-sectional studies, and was based on a "star system" type score approach (Wells et al., 2000). This system included a general appraisal of external and internal validity as well as biases relevant to observational studies, plus an ad hoc assessment relevant to studies aimed at quantifying the association between seizures and cocaine (See Supplementary data 2). Two reviewers (L.S. and B.I.I.) independently evaluated all the studies and differences were resolved by discussions with a third reviewer (G.B.).

4. Results

The database search set was reviewed, and the combination "cocaine AND seizures" was selected. This search was the most comprehensive of the combinations (1258 references once duplicates from each of the databases were removed). The input from the experts and review of gray literature produced 5 additional relevant articles. 753 of the 1258 articles (59.8%) were excluded because they did not focus on cocaine use or seizures and 346 (27.5%) were excluded due to the study design (298 were case studies and 48 did not report raw data). The final distribution of the papers is shown in Fig. 1.

After the final review, 23 studies met the inclusion criteria. There was one non-nested case-control study (Ng et al., 1990) which did not find cocaine to be a significant risk factor for the occurrence of either first or subsequent seizures, regardless of the time of last cocaine use. The odds ratio was adjusted, among other factors, for alcohol, heroin and marihuana use. The study did not score low on quality, but it did not match for age, and cocaine use was self-reported.

The quality score of most of the 22 cross-sectional studies (14 in cocaine users, 5 in patients with seizures, and 3 in other reference populations) was low. This design does not allow demonstration of causal relationships, but it provides data regarding prevalence or related factors.

Details on the findings of these studies and their main methodological weaknesses are presented below. They are divided into three categories according to their study population and study design.

4.1.1. Studies of seizures among cocaine users

The prevalence of seizures in the 11 selected studies of patients who were either hospitalized or who presented to emergency rooms due to cocaine use ranged between 0.9% and 10.4% (Anta et al., 1998; Blaho et al., 2000; Brody et al., 1990; Choy-Kwong and Lipton, 1989; Derlet and Albertson, 1989; Dhuna et al., 1991; Lowenstein et al., 1987; Pascual-Leone et al., 1990; Rich and Singer, 1991; Sanjurjo et al., 2006; Sopena et al., 2008). These studies found no major differences in the prevalence of seizures between patients who were hospitalized for cocaine use and those who attended emergency rooms for cocaine use.

The frequency of seizures differed depending on how the studies defined cocaine use. When it was defined as any cocaine use mentioned in the clinical history, the prevalence (median 3.6%; Anta et al., 1998; Blaho et al., 2000; Brody et al., 1990; Choy-Kwong and Lipton, 1989; Rich and Singer, 1991; Sanjurjo et al., 2006; Sopena et al., 2008) was lower than when cocaine use was the reason for hospitalization (median 7.9%) (Dhuna et al., 1991; Lowenstein et al., 1987; Pascual-Leone et al., 1990).

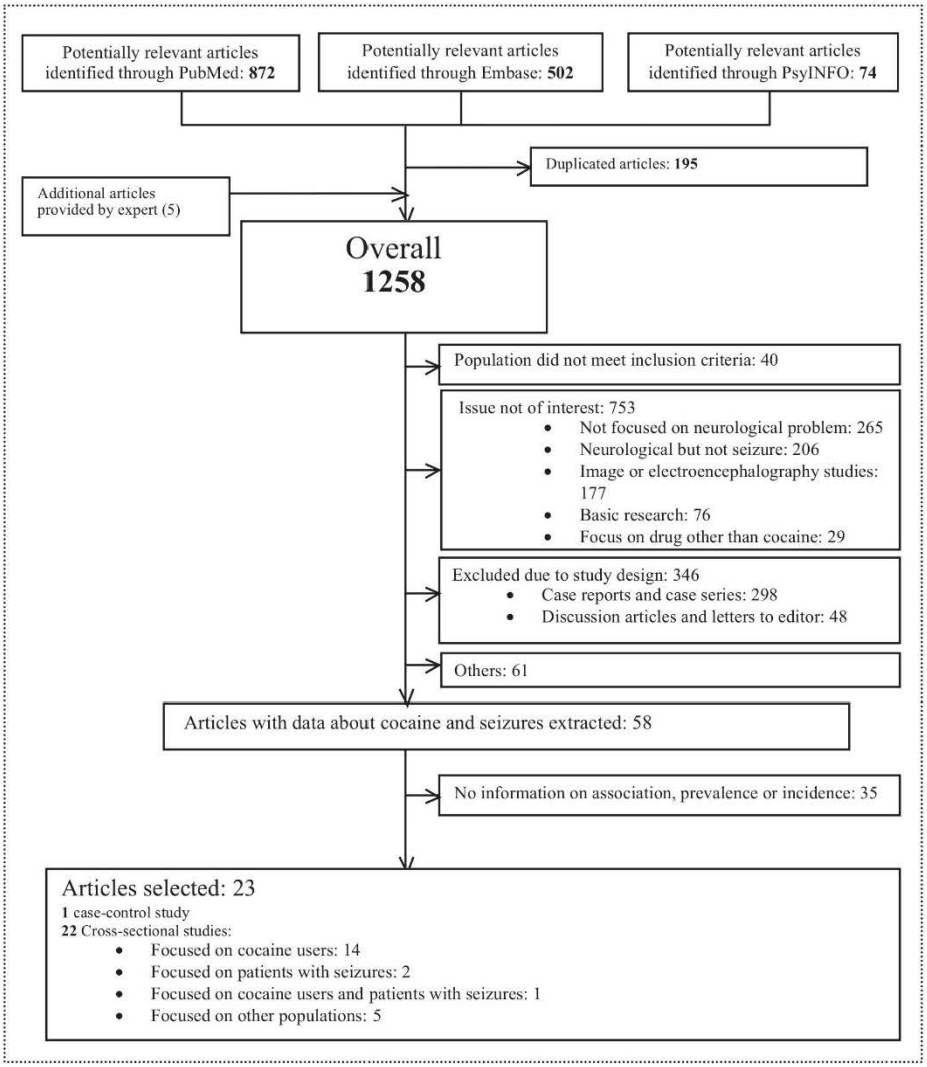


Fig. 1. Methodology of the systematic review and flow diagram.

There was also variability in the levels of cocaine use depending on the reference population, the year of the study, the place (although most such studies have been carried out in the United States), and the way data on cocaine use were obtained (with higher prevalence of cocaine usage found when based on toxicology than on self-reports).

Another three studies conducted among regular cocaine users and with information on self-reported seizures were reviewed. The population characteristics and time frames used resulted in different prevalence rates. In the first study, 0.9% of a sample of cocaine users (mean age 29.4 years) reported seizures in the last 12 months (Kaye and Darke, 2004) and 1.8% (3.8% in the case of crack users) of a sample of adolescents reported a lifetime history of seizures in the second study (Schwartz et al., 1991). In the third study, 18.1% of cocaine users (mean age 26.5 years) reported a lifetime history of convulsions or fits (Ferri et al., 2004). A lifetime recall period among young adults resulted in a higher prevalence than in adolescents or in a 12-month period among people near their thirties.

All these studies are descriptive and did not adjust for potential confounding factors in the analyses. Furthermore, they rarely provide details about the dose, time since last use, regular amount used, or other factors that may be related to the increased risk of seizures (Table 1).

4.1.2. Studies of cocaine use among patients with seizures

In this category, one group of three studies examined the prevalence of cocaine use in emergency-room presentations or patients hospitalized due to seizures. The prevalence of cocaine use before

Table 1
Case-control and cross-sectional articles selected from those identified through the systematic review.

Study and year (country)	Participants eligibility criteria or recruitment details	Sample size	Data source on cocaine exposure	Main results (related to cocaine and seizure)	Comments	Quality score
Case-control studies						
Ng et al. (1990) (USA)	Cases: all persons aged over 15 admitted with first non-febrile SZs in a hospital; controls: patients over 15 with no history of a febrile seizure who were admitted for the first time for an acute surgical condition which presented as an emergency	602 (cases: 308; controls: 294)	Questionnaire to the patient. Cocaine use, past and present.	SZ risk and cocaine use: provoked: AOR = 0.74 (0.2–2.3) unprovoked: AOR = 1.06 (0.5–2.3) (1)	Cases were older than controls (9 years). No definition of provoked and unprovoked	10/14
Cross-sectional studies of seizures among cocaine users						
Anta et al. (1998) (Spain)	All persons aged over 14 admitted in ED (9 hospitals) with any kind of cocaine cited in ED clinical history. Traumatologic and obstetric emergencies were excluded	223 (126 with other drug/s)	Review of ED clinical history. Cocaine cited.	5.3% of patients had SZs	Descriptive study focusing on crack	7/13
Blaho et al. (2000) (USA)	Patients aged over 17 who presented to the ED with suspected or confirmed cocaine use, independent of their chief complaint	111	Blood determination	0.9% had SZ diagnosis	Descriptive study focusing on general complications	4/13
Brody et al. (1990) (USA)	Patients admitted in ED of a hospital whose record included the term "cocaine"	233 visit (216 patients)	Review of clinical record. Cocaine cited	4.3% of visits had SZ diagnosis	Descriptive study	4/13
Choy-Kwong and Lipton, 1989 (USA)	Patients consecutively admitted to a hospital with the diagnosis of cocaine use or abuse identified by diagnostic codes	283	Diagnostic code in clinical records	2.8% had SZs; 4 (1.4%) of which were of new onset	Descriptive and case series. Use and abuse were not differentiated	4/13
Derlet and Albertson (1989) (USA)	All patients who admitted using cocaine prior to their presentation to the ED department of a hospital and all who had toxicology screens positive for cocaine	137	Urine samples for thin-layer chromatography	8.4% had SZs. Mean length of stay 22.3 h	Cocaine intoxication main diagnoses	5/13
Dhuna et al. (1991) (USA)	Admissions to medical center for acute non-traumatic complications of cocaine intoxication identified. Obstetrics complications were eliminated.	945	Urine toxicology screen	10.4% had SZs; 18.4% women, 6.2% men	No multivariable analysis	7/13
Pascual-Leone et al. (1990) (USA)	All patients seen in ED of a medical center with a primary diagnosis of acute intoxication. Cocaine-induced seizures definition: SZs occurring within 90 min of cocaine ingestion.	474 (403 without SZ history)	Primary diagnosis of cocaine intoxication (by toxicology)	SZs occurred in 12 (16.9%) and 32 (7.9%) patients with and without history of previous SZs.	Only results of incidence and case series	7/13
Rich and Singer (1991) (USA)	Patients with cocaine-related symptoms presenting to the ED of a hospital	144	Acknowledging recent use of cocaine (within 72 h) and toxicology	4.2% had SZs	Descriptive without multivariable analysis	5/13
Sanjurjo et al. (2006) (Spain)	Patients seen by the ED of a hospital who reported cocaine consumption in the previous hours.	745	Cocaine abuse primary reason for admission	1.9% had SZs	Descriptive study without multivariable analysis	5/13
Lowenstein et al. (1987) (USA)	All patients in whom a presumed complication of cocaine abuse was the primary reason for admission to the ED or hospitalization	1275	Cocaine abuse primary reason for admission	2.27% had SZs	Descriptive study. Data not clearly explained.	5/13
Sopena et al. (2008) (Spain)	All persons aged over 16 admitted in ED with any kind of cocaine cited in ED clinical history. Traumatologic and obstetric emergencies were excluded	188 episodes (177 patients)	Urine toxicology screen positive and interview	6.2% SZs	Descriptive study without multivariable analysis	5/13
Ferri et al. (2004) (Brazil)	Cocaine users (at least twice a week for a minimum of 3 months and recent use (past 2 months) drawn from both treatment and non-treatment (not in last year) settings	332	Interview	18.1% had SZs at least once in their life	Descriptive study. SZ included in "acute effects" in multivariable analysis. SZs were self-reported	5/13
Kaye and Darke (2004) (Australia)	Cocaine users (at least once during the previous 6 months). They were recruited via advertisements placed in needle and syringe programs, drug information services, music magazines and word of mouth	212	Interview	2 (0.9%) had SZs in the last 12 months, both of them in the group of injectors	The main aim was to identify differences between injectors and non-injectors	6/13

Table 1 (*Continued*)

Study and year (country)	Participants eligibility criteria or recruitment details	Sample size	Data source on cocaine exposure	Main results (related to cocaine and seizure)	Comments	Quality score
Schwartz et al. (1991) (USA)	Adolescents (14–19 years old) who had been identified by a consultant psychiatrist as substance abusers according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III (DSM-III)	464 crack users (279 also cocaine)	Interview: crack and cocaine	1.8% of consumers (3.8% of crack consumers) reported a lifetime history of SZs	SZ defined by patients. Statistical interaction cocaine-crack not studied	6/13
Cross-sectional study of cocaine use among patients with seizures						
Koppel et al. (1996) (USA)	All patients whose medical discharge diagnosis included either cocaine use or epilepsy/seizure	1900	Discharge diagnosis	3% of cocaine consumers had epilepsy or SZs (29.3% of these cases had consumed alcohol); 6% of SZs were related with cocaine use	Descriptive and cases series	5/13
Steele et al. (2000) (USA)	Patients aged over 18 who presented to the ED with a chief complaint of seizure and had a plasma sample collected as part of their clinical evaluation	248	Blood sample	5.6% of samples were positive for the cocaine metabolite. There was no relationship between alcohol-related SZs and positive cocaine screening	Descriptive study	8/13
Harden et al. (1992) (USA)	Patients with a diagnosis of convulsions admitted to a large municipal hospital	795 (164 were children)	Diagnosis of cocaine use	29 had consumed cocaine, but cocaine was determined as causal factor in only 4 cases (0.6% of adults seizures)	Descriptive and then case series. Lack of definition of causal factor	3/13
Cross-sectional studies based on cases with seizures registered at Poison Control Center databases						
Olson et al. (1994) (USA)	SZ cases occurring in association with poisoning or drug intoxication	223 cases coded as involving SZs	Medical codes	22% of cases coded as drug-and poison induced SZs had consumed cocaine. Stimulants (no disaggregated data for cocaine available) were more likely to produce only brief, self-limited SZs (78%) than other drugs (13%) $p < 0.05$	Descriptive study of all kinds of intoxications, not only cocaine or drugs. Cases voluntarily reported by physicians.	6/13
Thundiyil et al. (2007) (USA)	SZ cases occurring in association with poisoning or drug intoxication	386 calls to poison center	Medical codes	4.9% of intoxication-related SZs were caused by cocaine use	Descriptive study of all kinds of intoxications, not only cocaine or drugs. Cases voluntarily reported by physicians. Lack of representativeness	6/13
Cross-sectional studies in different populations (with or without cocaine use)						
Signs et al. (1996) (Canada) (55)	Patients admitted to the ED of a hospital with a toxicological screen performed. These patients were classified in four groups: drug-free (1), cocaine (2), ethanol (3) and cocaethylene (4). Exclusion criteria: detection of drugs-of-abuse other than cocaine or ethanol.	1012 (Group 1: 398; 2: 95; 3: 149; 4: 57; 313 were excluded)	Blood and urine sample	1.8% of all patients presented SZ. Neurological complaints were more frequent in drug-free group. No significant differences were detected between study groups.	Exclusion criteria unclear; lack of data about SZs; descriptive only	5/13
Annegers et al. (1995) (USA)	General population of Rochester, USA	696 SZs episodes in 692 individuals	Not specified	0 events of SZs caused by cocaine	The objective was to determine incidence rates of SZs between 1935 and 1984. Cocaine variable is not clearly explained	6/13
Moak and Anton, 1996 (USA)	Persons admitted to a community-based detoxification unit	479 alcoholics (313 had history of cocaine use)	Interview	94 had history of SZs. Alcoholic cocaine users had a decreased risk of SZ compared to alcoholics without cocaine use ($p < 0.005$, Unadjusted analysis). Cocaine use was statistically related with opiate use but not with benzodiazepine use	The objective was to determine the effect of concurrent alcohol and cocaine use on SZs. Should have evaluated interaction between alcohol and cocaine, not only cocaine. Results based on univariable analysis	6/13

SZs: seizures; ED: emergency Department; AOR: adjusted odds ratio. Seizure was always a medical diagnosis unless another approach is indicated in "comments". Age was a selection criteria and "seizure" was diagnosed in the hospital where so are indicated. (1): adjusted for alcohol, heroin and marihuana use).

SZs: seizures. In all studies, the variable "seizures" was determined by medical diagnosis. Age was a selection criterion only in the articles where so indicated.

receipt of medical attention for seizure ranged between 4.6% and 6% (Harden et al., 1992; Koppel et al., 1996; Steele et al., 2000). Most of these studies are descriptive, with no control group.

The second group of studies includes only those cases treated for seizures in the emergency room which were registered in the databases of the California Poison Control System; this system includes cases involving exposure to drugs or potentially toxic substances reported by health-care providers. In the two US studies, the respective prevalence of cocaine intoxication ranged between 4.9% (Thundiyil et al., 2007) and 18.8% (Olson et al., 1994) of reported seizures (Table 1).

4.1.3. Other study designs

Three additional cross-sectional studies were identified. None of them focused exclusively on cocaine users or patients treated for seizures. The first study, a seizure incidence study, did not identify any seizure related to cocaine in the US between 1935 and 1984 (Annegers et al., 1995). The second excluded patients who had consumed substances other than cocaine or ethanol. The following four groups were compared: (1) drug-free, (2) ethanol-only, (3) cocaine-only, and (4) cocaine plus ethanol. No significant differences between study groups were detected with respect to seizure occurrence (Signs et al., 1996). The third, in a US detoxification unit, found a higher incidence of seizures in persons who used alcohol exclusively as compared to those consuming alcohol together with cocaine (Moak and Anton, 1996). Moak and Anton (1996) suggest that concurrent cocaine use may accelerate the development of alcohol-related seizures in predisposed individuals, but does not appear to substantially increase overall risk. All three of these are only descriptive studies and have problems with regard to the definitions of cocaine use (Table 1).

5. Discussion

In the last two decades there has been a steady increase in the number of research studies exploring the links between cocaine use and seizures in humans. However, in our systematic review (to our knowledge, the first one published on this issue) we find that the methodology used in such studies is not appropriate for the examination of putative causal relationships.

None of the 23 studies were longitudinal (Table 1), and only one used a non cross-sectional methodology: a non-nested case-control study (Ng et al., 1990). In this study, cocaine use was not a significant risk factor for either first or subsequent seizures, regardless of the time of last cocaine use, after adjustment for alcohol, heroin and marihuana use. The study suffered from several methodological shortcomings, such as not matching for age and the fact that cocaine use was self-reported and perhaps underestimated. No single study would, in any case, be regarded as substantial evidence on this issue (Atkins et al., 2004; Harbour and Miller, 2001). Accordingly, it cannot be inferred from these studies that an association between cocaine and seizures exists, let alone the nature of any such association.

None of the cross-sectional studies reviewed found an association between cocaine use and seizures. While it is true that studies with a cross-sectional design can never provide conclusive evidence of causality, they do provide some descriptive data. On the one hand, the prevalence of seizures among persons treated in hospitals for complications related to cocaine use in the selected studies (between 0.9 and 10.4%) is similar to that described for the whole general population in the US (Pallin et al., 2008). On the other hand, the range of prevalence of cocaine use among those treated for seizures is similar to that found in patients who use emergency services for any pathology, according to one review on illicit drug use in emergency room studies (Vitale and van de Mheen, 2006). Regarding studies based on seizures registered in Poison Databases (Olson et al., 1994; Thundiyil et al., 2007), they do not include all seizures treated but only those that have been notified, which might depend either on the severity of the emergency, the physician's expertise or the availability of a management protocol (Thundiyil et al., 2007). In spite of this limitation, these figures are consistent with the national data of emergency department visits due to cocaine use in the same context (SAMHSA, 2011).

There are data supporting the biological plausibility of cocaine as a possible risk factor for seizures. Both the cases of accidental massive cocaine overdose involving seizures in body-packers (Gomez et al., 1998; Hoffman et al., 1990; Klein et al., 2000) and the experimentation with high doses in animals (Hayase et al., 2006; Kaminski et al., 2007; Witkin et al., 2007) might suggest a cause-effect relationship at high doses. However, we cannot infer from this that such a relationship exists at lower doses, or that a pattern of prolonged chronic use will produce it, although the consequences and physiopathologic mechanisms of "kindling" should be further investigated (Meehan and Schechter, 1996; Rolland et al., 2011).

We lack studies of sufficient methodological quality to affirm that prolonged or acute use, outside the levels that are associated with a bag rupture in body-packers, causes seizures. Few studies have been conducted and no causal relationships can be inferred (Atkins et al., 2004).

Despite the lack of scientific evidence to support the role of cocaine in seizure occurrence, this drug is reported as a precipitating factor for seizures in textbooks (Lowenstein, 2011; Roper and Samuels, 2009) and reports (Daras, 1996; EMCDDA, 2007). This interpretation of the role of cocaine may have important implications for research on alternative causes of seizures in medical services: a mistaken role as a pro-convulsant may be attributed to cocaine and lead to failure to investigate other factors, both in the case of isolated seizures and in the framework of epileptic disease. Even in a context of cocaine abuse, clinicians should not attribute seizures to cocaine without considering other pre-existing or co-occurring factors.

5.1. Main biases affecting the research

The illicit status of cocaine increases the probability of information biases. On the one hand, studies rarely evaluated (Brody et al., 1990) the role of adulterants in triggering seizures (Pascual-Leone et al., 1990); on the other, when cocaine use is self-reported, there is a risk of under-reporting (Vitale and van de Mheen, 2006) since people using illicit drugs may minimize or deny their drug use, both with regard to quantity and concurrent use of various substances, as well as previous exposure to cocaine (Moak and Anton, 1996; Pascual-Leone et al., 1990).

Determination by blood and urine toxicology can also lead to some over-estimation since cocaine can be detected days after consumption. In addition "cocaine use" is ambiguously defined in existing studies. Most studies did not study (or control for) the dose, length or severity of drug abuse (Pascual-Leone et al., 1990), so the role of chronic use was not studied. Finally, the administration route was rarely considered. This could be important considering, for example, the speed of action of the smoked route and the fact that, even at the same doses, this route could lead to greater seizurogenic activity of cocaine (Kiszka, 2003; Nakahara and Ishigami, 1991). Only one study focused on crack, finding a higher incidence of seizures among its users than in those who used cocaine powder (Schwartz et al., 1991); however, these results were not adjusted for dose or other drug use. It is also notable that only one article adjusted for age or sex; this study found a 2:1 ratio of seizure occurrence in women with respect to men (Dhuna et al., 1991).

Table 2
Characteristics of studies needed to improve research on the association between cocaine use and seizures in humans.

	Outcomes	Pros	Cons
A. Study design			
Prospective cohorts: follow-up of cocaine users and non-cocaine users	Incidence of SZs risk ratio	The assessment of consequences other than SZs would also be feasible.As clinical trials would not be ethical, this is the next best design to infer causality.	Expensive Losses to follow-up As the incidence rate of SZs is not high, large samples would be needed.
Case-control: subjects with SZs vs. similar subjects without SZs.	Prevalence of cocaine use before the SZ Odds ratio	The assessment of potential determinants of SZs other than cocaine would also be feasible.Cheaper than cohorts.	No risk ratio Difficulties in obtaining valid control groups
Case-crossover: comparison of cocaine exposure in hazard period previous to SZ with expected cocaine exposure in control period	Odds ratio or rate ratio – Prevalence of cocaine exposure in hazard period	The self-matching guarantees a valid control group Complete adjustment for all confounders that remain stable over time A large sample size is not needed to demonstrate association	Difficulties in defining the hazard period and select the control period
Cross-sectional	Prevalence of cocaine use among subjects with SZs Prevalence of SZs among cocaine users	Generally carried out in representative samples of the general population Recruitment of intensive cocaine users in drug treatment centers would make this design even more feasible.	No causality can be inferred, although cocaine use is an improbable consequence of SZs.Large sample size is needed because both phenomena, SZs and cocaine use, are rare.
B. Main adjustment/confounding variable			
Drug related:	Cocaine	History of cocaine use (Acute, Chronic or both) Frequency of drug use (cocaine and others) Level of cocaine dependence Route of drug administration Presentation and purity (base, hydrochloride. . .; adulterants)	
	Other drugs	Frequency of other substance use (alcohol, benzodiazepines) Dependence on substances other than cocaine (alcohol, benzodiazepines. . .)	
SZ related		Previous occurrence of SZ (characteristics and number) and family antecedents. Details of SZ diagnosis	
Other factors		Demographics (age, sex. . .) Health antecedents other than previous SZ occurrence Concomitant SZ risk factors: Physical activity, stress, fevers. . .	
C. Main biases to avoid			
Type of bias	Study design	Comments	
Selection	Cohorts	Avoiding differential loss to follow up is a crucial bias, and losses lead to decreased statistical power.	
	Case-control	Non-hospitalized controls are preferred. Distinguishing first from subsequent SZ event may be important.	
Information	All designs	Self-reported measurement of frequency of drug use, including cocaine, may lead to recall bias. When feasible, toxicology confirmation is recommended. SZs should be diagnosed by a doctor to avoid misclassification; when self-reported, the formulation of the question should refer to medical diagnoses.	

SZs: seizures.

The definition of "seizures" is also problematic. For example, the validity of self-reported seizures (Moak and Anton, 1996; Schwartz et al., 1991) is questionable, since it is not a structured clinical diagnosis. Even so, when patients present to an emergency room due to a seizure, it is difficult to obtain accurate descriptions of the clinical syndrome, which may have included epileptic activity (Koppel et al., 1996). This could be the main reason why many of these studies did not determine the type of seizure. In addition, not all seizures have the same probability of receiving emergency care, and this may vary depending on the severity perceived by the patient and the previous history of seizures. In general, first episodes have the highest probability of being treated in emergency departments. Finally, the "seizurogenic" role of cocaine in persons who have already had seizures before the first use of cocaine has not been assessed.

The role of alcohol or other drug use should be taken into consideration when addressing the relationship between cocaine use and seizures since these substances can confound the findings. As regards alcohol, the studies in our review in which there was a comparison group did not detect differences between those who did and did not consume alcohol, but the previously noted limitations in the quality and design of these studies are important. Both cocaine and alcohol appear to reduce the convulsive threshold (Leach et al., 2012), and it remains for another review to establish the possible interaction between the two substances. Most publications suggest this could be the case, but the quality of these studies needs to be evaluated. As to the role of other drug use along with cocaine consumption, little information is available from existing studies. Concomitant consumption of other substances is not as frequent as with alcohol (Pulido et al., 2009), and they are not believed to play the same epileptogenic role (Leach et al., 2012) as the latter, but their possible role should be considered in future research. There are many additional factors that may decrease the seizure threshold, such as general level of physical activity, stress, fasting,

visual stimulation, family history of seizures, or history of febrile seizures (Roper and Samuels, 2009). Also, persons who consume cocaine are less likely to adopt a healthy lifestyle or to reduce any of these other risk factors for seizure. These additional factors have not been considered in the studies reviewed. As frequently occurs in literature reviews, we cannot rule out the possibility of publication bias, whereby there is an over-representation of positive studies showing an increased risk or prevalence of the outcome.

6. Conclusions

This review aims to contribute to the understanding of the relationship between cocaine and seizures and to help: (1) establish useful hypotheses and recommendations for methodologically sound studies, and (2) avoid vague statements in textbooks of internal medicine, neurology or institutional reports that, in a context of cocaine use, might lead to mistakenly attributing to cocaine a number of seizures that are not causally related to the use of this drug.

There is clearly an urgent need for well-conducted studies among cocaine users. One methodologically suitable option would be cohort studies with reference groups (Harbour and Miller, 2001) that control for bias and the confounding variables that have been suggested in this review. One of the drawbacks of this design is the need for a very large sample; this might be overcome either by including the study of cocaine as a predictor of seizures among the other objectives of a large ongoing cohort of cocaine users or by planning a joint research action among different institutions. It must be acknowledged that such longitudinal studies are difficult and expensive to conduct, but other, less costly studies could also be of interest, such as methodologically sound case-control studies; these are probably a more efficient option as relatively small samples are sufficient to allow the identification of associations. Although such studies do not allow us to establish the direction of causality, they would help us advance by testing specific hypotheses. Case-crossover studies could also be especially valuable, allowing for the evaluation of whether cocaine use triggers seizures. In any case, investigators should make a clear and detailed assessment of cocaine exposure, as well as of individual characteristics or other concurrent factors that are related to the occurrence of seizures (Table 2).

This systematic review stands in direct contrast to the certainty with which some general medical texts and published reports describe the risks of cocaine use for seizures. It is important that sound data on this issue are generated, and that the limitations of the existing data are more widely acknowledged in the medical field.

Role of funding source

The literature search was funded by the National Plan on Drugs (Spain) grant number 2011/059. Writing of the paper was supported by Postdoctoral Sara Borrell Contract (CD10/00128). Louisa Degenhardt is supported by an Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Principal Research Fellowship. The National Drug and Alcohol Research Centre at the University of NSW is supported by funding from the Australian Government under the Substance Misuse Prevention and Service Improvements Grants Fund. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Contributors

L.S. and L.D. designed the review. L.S. and B.I.I. managed the literature searches and summaries. G.B., L.D., S.K. and I.R. contributed vital information for completion of this manuscript. B.I.I., L.S. and M.J.B. led the drafting of the manuscript. All authors took an active role in commenting upon the manuscript. All authors have seen and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

We are grateful to Shane Darke and Michel Farrell for their initial comments on the preliminary draft of the paper. Likewise, we very much appreciate the support of both Mary Kumvaj, librarian from the National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales (Sydney) and the team of the National Library of Health Sciences, Carlos III Health Institute (Madrid). Thanks also to Mukesh Dherani and Daniel Pope (Division of Public Health, University of Liverpool, Liverpool, England) for sharing with us the Liverpool Quality Assessment Tools (LQATs).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.08.019.

References

Annegers, J.F., Hauser, W.A., Lee, J.R., Rocca, W.A., 1995. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. Epilepsia 36, 327–333.

Anta, G.B., Rodriguez Arenas, M.A., de la Fuente, de Hoz, Royuela, M.L., 1998. Emergency room admissions in cocaine users in Spanish hospitals: first evidences of acute complications related to crack use, Work Group for the Study of Emergencies from Psychostimulants. Med. Clin. (Barc.) 111, 49–55.

Atkins, D., Best, D., Briss, P.A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S., Guyatt, G.H., Harbour, R.T., Haugh, M.C., Henry, D., Hill, S., Jaeschke, R., Leng, G., Liberati, A., Magrini, N., Mason, J., Middleton, P., Mrukowicz, J., O'Connell, D., Oxman, A.D., Phillips, B., Schunemann, H.J., Edejer, T., Varonen, H., Vist, G.E., Williams Jr., J.W., Zaza, S., 2004. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328, 1490.

Blaho, K., Logan, B., Winbery, S., Park, L., Schwilke, E., 2000. Blood cocaine and metabolite concentrations, clinical findings, and outcome of patients presenting to an ED. Am. J. Emerg. Med. 18, 593–598.

Brody, S.L., Slovis, C.M., Wrenn, K.D., 1990. Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. Am. J. Med. 88, 325–331.

Choy-Kwong, M., Lipton, R.B., 1989. Seizures in hospitalized cocaine users. Neurology 39, 425–427.

Cregler, L.L., Mark, H., 1986. Medical complications of cocaine abuse. N. Engl. J. Med. 315, 1495–1500.

Daras, M., 1996. Neurologic complications of cocaine. NIDA Res. Monogr. 163, 43–65.

Degenhardt, L., Singleton, J., Calabria, B., McLaren, J., Kerr, T., Mehta, S., Kirk, G., Hall, W.D., 2011. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. Drug Alcohol Depend. 113, 88–95.

Degenhardt, L.J., Calabria, B., Nelson, P.K., Bucello, C., Roberts, A., Thomas, J., Hall, W.D., 2009. Methodology used in a systematic review of evidence on the prevalence of amphetamine use and dependence. National Drug and Alcohol Research Centre, The University of New South Wales, Sydney, NSW, Available from: http://www.gbd.unsw.edu.au/gbdweb.nsf/resources/No+Attachment/$file/Methodology+used+in+a+systematic+review+of+evidence+on+the+prevalence+of+ATS+use+and+dependence+-+discussion+paper.pdf (accessed on 10.19.12).

Derlet, R.W., Albertson, T.E., 1989. Emergency department presentation of cocaine intoxication. Ann. Emerg. Med. 18, 182–186.

Devlin, R.J., Henry, J.A., 2008. Clinical review: major consequences of illicit drug consumption. Crit. Care 12, 202.

Dherani, M., Pope, D., Mascarenhas, M., Smith, K.R., Weber, M., Bruce, N., 2008. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. Bull. WHO 86, 390–398.

Dhuna, A., Pascual-Leone, A., Langendorf, F., Anderson, D.C., 1991. Epileptogenic properties of cocaine in humans. Neurotoxicology 12, 621–626.

Dohi, T., Kitayama, S., Morita, K., 2005. Inhibition of monoamine neurotransmitter transporters and central nervous system stimulation induced by synthetic local anesthetics and cocaine: a comparative review. Curr. Med. Chem. – Central Nerv. Syst. Agents 5, 89–100.

EMCDDA, Available from: http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index44746EN.html (accessed 03.03.13) 2007. Cocaine and Crack Cocaine: A Growing Public Health Issue. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Luxembourg.
Farooq, M.U., Bhatt, A., Patel, M., 2009. Neurotoxic and cardiotoxic effects of cocaine and ethanol. J. Med. Toxicol. 5, 134–138.
Ferri, C.P., Dunn, J., Gossop, M., Laranjeira, R., 2004. Factors associated with adverse reactions to cocaine among a sample of long-term, high-dose users in Sao Paulo, Brazil. Addict. Behav. 29, 365–374.
Gomez, A.M., Cuenca, C.C., Farfan, S.A., Villalba, M.V., del Toro, C.J., Garcia, C.J., 1998. Complications of intestinal transporting of cocaine packets. Study of 215 cases. Med. Clin. (Barc.) 111, 336–337.
Harbour, R., Miller, J., 2001. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 323, 334–336.
Harden, C.L., Daras, M., Tuchman, A.J., 1992. Cocaine causing convulsions in a large municipal hospital population. J. Epilepsy 5, 175–177.
Hayase, T., Yamamoto, Y., Yamamoto, K., 2006. Behavioral effects of ketamine and toxic interactions with psychostimulants. BMC Neurosci. 7, 25.
Hoffman, R.S., Smilkstein, M.J., Goldfrank, L.R., 1990. Whole bowel irrigation and the cocaine body-packer: a new approach to a common problem. Am. J. Emerg. Med. 8, 523–527.
Kaminski, R.M., Witkin, J.M., Shippenberg, T.S., 2007. Pharmacological and genetic manipulation of kappa opioid receptors: effects on cocaine- and pentylenetetrazol-induced convulsions and seizure kindling. Neuropharmacology 52, 895–903.
Karler, R., Petty, C., Calder, L., Turkanis, S.A., 1989. Proconvulsant and anticonvulsant effects in mice of acute and chronic treatment with cocaine. Neuropharmacology 28, 709–714.
Kaye, S., Darke, S., 2004. Injecting and non-injecting cocaine use in Sydney Australia: physical and psychological morbidity. Drug Alcohol Rev. 23, 391–398.
Kiszka, M., 2003. Cocaine toxicity. Arch. Med. Sadowej Kryminol. 53, 151–166.
Klein, C., Balash, Y., Pollak, L., Hiss, J., Rabey, M.J., 2000. Body packer: cocaine intoxication, causing death, masked by concomitant administration of major tranquilizers. Eur. J. Neurol. 7, 555–558.
Koppel, B.S., Samkoff, L., Daras, M., 1996. Relation of cocaine use to seizures and epilepsy. Epilepsia 37, 875–878.
Leach, J.P., Mohanraj, R., Borland, W., 2012. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. Epilepsia 53, 48–57.
Lowenstein, D.H., 2011. Seizures and epilepsy. In: Longo, D., Fauchi, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Jameson, L., Loscalzo, J. (Eds.), Harrison's Principles Practices of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York.
Lowenstein, D.H., Massa, S.M., Rowbotham, M.C., Collins, S.D., McKinney, H.E., Simon, R.P., 1987. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. Am. J. Med. 83, 841–846.
Macedo, D.S., Santos, R.S., Belchior, L.D., Neto, M.A., Vasconcelos, S.M., Lima, V.T., Fonteles, M.M., Viana, G.S., de Sousa, F.C., 2004. Effect of anxiolytic, antidepressant, and antipsychotic drugs on cocaine-induced seizures and mortality. Epilepsy Behav. 5, 852–856.
Meehan, S.M., Schechter, M.D., 1996. Cocaethylene-induced kindling of seizure effects: cross-specificity with cocaine. Pharmacol. Biochem. Behav. 54, 491–494.
Meehan, T.J., Bryant, S.M., Aks, S.E., 2010. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. Emerg. Med. Clin. North Am. 28, 663–682.
Moak, D.H., Anton, R.F., 1996. Alcohol-related seizures and the kindling effect of repeated detoxifications: the influence of cocaine. Alcohol Alcohol. 31, 135–143.
Morita, K., Hamamoto, M., Arai, S., Kitayama, S., Irifune, M., Kawahara, M., Kihira, K., Dohi, T., 2005. Inhibition of serotonin transporters by cocaine and meprylcaine through 5-TH2C receptor stimulation facilitates their seizure activities. Brain Res. 1057, 153–160.
Nakahara, Y., Ishigami, A., 1991. Inhalation efficiency of free-base cocaine by pyrolysis of 'crack' and cocaine hydrochloride. J. Anal. Toxicol. 15, 105–109.
Ng, S.K., Brust, J.C., Hauser, W.A., Susser, M., 1990. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. Am. J. Epidemiol. 132, 47–57.
O'Dell, L.E., George, F.R., Ritz, M.C., 2000a. Antidepressant drugs appear to enhance cocaine-induced toxicity. Exp. Clin. Psychopharmacol. 8, 133–141.
O'Dell, L.E., Kreifeldt, M.J., George, F.R., Ritz, M.C., 2000b. The role of serotonin(2) receptors in mediating cocaine-induced convulsions. Pharmacol. Biochem. Behav. 65, 677–681.
Olson, K.R., Kearney, T.E., Dyer, J.E., Benowitz, N.L., Blanc, P.D., 1994. Seizures associated with poisoning and drug overdose. Am. J. Emerg. Med. 12, 392–395.
Pallin, D.J., Goldstein, J.N., Moussally, J.S., Pelletier, A.J., Green, A.R., Camargo Jr., C.A., 2008. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. Int. J. Emerg. Med. 1, 97–105.
Pascual-Leone, A., Dhuna, A., Altafullah, I., Anderson, D.C., 1990. Cocaine-induced seizures. Neurology 40, 404–407.
Post, R.M., Weiss, S.R., 1988. Psychomotor stimulant vs. local anesthetic effects of cocaine: role of behavioral sensitization and kindling. NIDA Res. Monogr. 88, 217–238.
Pulido, J., Brugal, M.T., de la Fuente, L., Ballesta, R., Barrio, G., Bravo, M.J., Domingo-Salvany, A., Castellano, Y., Fernandez, F., 2009. Recruitment methodology and characteristics of a cohort of young regular cocaine users in three Spanish cities (the Itinere-cocaine Project). Gac. Sanit. 23, 200–207.
Rich, J.A., Singer, D.E., 1991. Cocaine-related symptoms in patients presenting to an urban emergency department. Ann. Emerg. Med. 20, 616–621.
Ritz, M.C., George, F.R., 1997. Cocaine-induced convulsions: pharmacological antagonism at serotonergic, muscarinic and sigma receptors. Psychopharmacology (Berl.) 129, 299–310.
Rolland, B., Karila, L., Geoffroy, P.A., Cottencin, O., 2011. Shared vulnerability between seizures and psychosis in cocaine addiction? Epilepsy Behav. 22, 596–598.
Roper, A., Samuels, M.A., 2009. Epilepsyand other seizures disorders. In: Roper, A., Samuels, M.A. (Eds.), Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill, New York.
Roussotte, F., Soderberg, L., Sowell, E., 2010. Structural, metabolic, and functional brain abnormalities as a result of prenatal exposure to drugs of abuse: evidence from neuroimaging. Neuropsychol. Rev. 20, 376–397.
SAMHSA, 2011. Drug Abuse Warning Network, 2009: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, DAWN Series D-35, HHS Publication No. (SMA) 11-4659. Rockville, MD, Available from: http://www.samhsa.gov/data/2k11/dawn/2k9dawned/html/dawn2k9ed.htm (accessed 10.01.13).
Sanjurjo, E., Montori, E., Nogue, S., Sanchez, M., Munne, P., 2006. Cocaine abuse attended in the emergency department: an emerging pathology. Med. Clin. (Barc.) 126, 616–619.
Schwartz, R.H., Luxenberg, M.G., Hoffmann, N.G., 1991. Crack use by American middle-class adolescent polydrug abusers. J. Pediatr. 118, 150–155.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011. SIGN 50: A Guidelines Developers' Handbook, Revised edition. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburg, Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf (accessed 10.01.13).
Signs, S.A., Dickey-White, H.I., Vanek, V.W., Perch, S., Schechter, M.D., Kulics, A.T., 1996. The formation of cocaethylene and clinical presentation of ED patients testing positive for the use of cocaine and ethanol. Am. J. Emerg. Med. 14, 665–670.
Sopena, B., Rivera, A., Rodriguez-Dominguez, M., Rodriguez-Rodriguez, M., Argibay, A., Maure, B., Gimena, B., Martinez-Vazquez, C., 2008. Complications related with cocaine abuse that required hospital admission. Rev. Clin. Esp. 208, 12–17.
Steele, M.T., Westdorp, E.J., Garza, A.G., Ma, O.J., Roberts, D.K., Watson, W.A., 2000. Screening for stimulant use in adult emergency department seizure patients. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 38, 609–613.
Thundiyil, J.G., Kearney, T.E., Olson, K.R., 2007. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. J. Med. Toxicol. 3, 15–19.
Trask, C.L., Kosofsky, B.E., 2000. Developmental considerations of neurotoxic exposures. Neurol. Clin. 18, 541–562.
UNODC, 2013. World Drug Report. United Nations Office on Drugs and Crime, United Nations publication, Vienna, Available from: http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf (accessed 06.07.13).
van Holst, R.J., Schilt, T., 2011. Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users. Curr. Drug Abuse Rev. 4, 42–56.
Vitale, S., van de Mheen, D., 2006. Illicit drug use and injuries: a review of emergency room studies. Drug Alcohol Depend. 82, 1–9.
Voss, P.H., Rehfuess, E.A., 2013. Quality appraisal in systematic reviews of public health interventions: an empirical study on the impact of choice of tool on meta-analysis. J. Epidemiol. Commun. Health 67, 98–104.
Weiss, R.D., Gawin, F.H., 1988. Protracted elimination of cocaine metabolites in long-term high-dose cocaine abusers. Am. J. Med. 85, 879–880.
Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P., 2000. Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. 3rd Symposium on Systematic Reviews: beyond the basics. Improving quality and impact , Oxford, UK.
Witkin, J.M., Baez, M., Yu, J., Barton, M.E., Shannon, H.E., 2007. Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT(7)) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. Epilepsy Res. 75, 39–45.
Yeung, M., Bhalla, A., Birns, J., 2011. Recreational drug misuse and stroke. Curr. Drug Abuse Rev. 4, 286–291.

5.2 Revisión sistemática 2: evidencia científica sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

Drug and Alcohol Dependence 142 (2014) 1–13

Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep

Review

Cocaine use and risk of stroke: A systematic review☆

L. Sordo[a,b,c,*], B.I. Indave[d], G. Barrio[e], L. Degenhardt[f,g,h], L. de la Fuente[a,b], M.J. Bravo[a,b]

[a] National Centre of Epidemiology, Carlos III Health Institute, Madrid 28029, Spain
[b] Network Biomedical Research Centers, Epidemiology and Public Health (CIBERESP in Spanish), Spain
[c] Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid 28015, Spain
[d] Service of Preventive Medicine, University Hospital of Mostoles, Madrid 28935, Spain
[e] National School of Public Health, Carlos III Health Institute, Madrid 28029, Spain
[f] National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, NSW 2052, Australia
[g] School of Population and Global Health, University of Melbourne, VIC 3010, Australia
[h] Department of Global Health, School of Public Health, University of Washington, WA 98195, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 18 March 2014
Received in revised form 17 June 2014
Accepted 28 June 2014
Available online 11 July 2014

Keywords:
Cocaine
Crack
Strokes
Cerebrovascular accidents
Systematic review

ABSTRACT

Background: Both cocaine use and strokes impact public health. Cocaine is a putative cause of strokes, but no systematic review of the scientific evidence has been published.
Methods: All relevant bibliographic-databases were searched until January 2014 for articles on the epidemiological association between cocaine use and strokes. Search strings were supervised by expert librarians. Three researchers independently reviewed studies for inclusion and data extraction following STROBE recommendations. Quality appraisal included study validity and bias. Both ischemic and hemorrhagic strokes were considered.
Results: Of 996 articles, 9 were selected: 7 case–control studies (CCS) and 2 cross-sectional (CSS) studies. One CCS (aOR = 6.1; 95% CI: 3.3–11.8) and one CSS (aOR = 2.33; 95% CI: 1.74–3.11) showed an association between cocaine and hemorrhagic strokes. The latter study also found a positive relationship with ischemic stroke (aOR = 2.03; 95% CI: 1.48–2.79). Another CCS found the exposure to be associated with stroke without distinguishing between types (aOR = 13.9; 95% CI: 2.8–69.4). One forensic CCS found that deaths with cocaine-positive toxicology presented a 14.3-fold (95% CI: 5.6–37) and 4.6-fold (95% CI: 2.5–8.5) increased risk of atherosclerosis compared to opioid-related deaths and hanging-deaths respectively. One CCS did not provide an aOR but found a statistically significant association between cocaine and hemorrhagic stroke. Three CCS and one CSS did not find any relationship between cocaine and strokes. Inadequate control for confounding was not uncommon.
Conclusions: Epidemiological evidence suggests that cocaine use increases the risk of stroke. Larger, more rigorous observational studies, including cohort approaches, are needed to better quantify this risk, and should consider stroke type, hypertension variation, frequency/length of cocaine use, amphetamines co-use, and other factors.

Contents

☆ Supplementary material can be found by accessing the online version of this paper. Please see Appendix A for more information.

* Corresponding author at: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Calle Monforte de Lemos, nº 5, Pabellón 12, Madrid 28029, Spain. Tel.: +34 918222678; fax: +34 913877515.
E-mail addresses: lsordo@isciii.es (L. Sordo), mbravop@isciii.es (M.J. Bravo).

http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.06.041
0376-8716/© 2014 Published by Elsevier Ireland Ltd.

1. Introduction

The annual prevalence of cocaine use among adults in 2011 was 1.2% in Western and Central Europe and 1.5% in North America (United Nations Office on Drugs and Crime, 2013) where the figures among persons aged 18–25 reached 5.5–8.8% in some states (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014). In Europe, 2.5 million young adults (aged 15–34) used cocaine in the previous year, with remarkably high rates in some countries (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013b). Increases have recently been observed in certain world regions (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013a; United Nations Office on Drugs and Crime, 2013). The Global Burden of Disease study (2010) estimated high rates for cocaine dependence burden (Degenhardt et al., 2013, 2014). Cocaine users have a mortality rate 4–8 times higher than their age–sex peers in the general population (Barrio et al., 2013; Degenhardt et al., 2011). Cocaine use is mentioned in the scientific literature as a putative cause of cerebrovascular diseases, including stroke (McEvoy et al., 2000; Suarez et al., 2006; Treadwell and Robinson, 2007).

Stroke is a major public health concern due primarily to its high mortality and disability (Murray et al., 2012; National Institute of Neurological Disorders and Stroke-National Institutes of Health, 2012; Truelsen et al., 2006a). Stroke has risen from the fifth to the third leading cause of disability-adjusted life years, with a 19% increase from 1990 to 2010 (Murray et al., 2012). Although most cases are concentrated in the elderly population, ischemic stroke in young adults is a common cause of admission to stroke units and referral to tertiary hospitals (Ferro et al., 2010). The larger burden of hemorrhagic stroke compared with ischemic stroke is mostly a function of the younger average age of death for this form of stroke (Griffiths and Sturm, 2011; Truelsen et al., 2006a). The rising incidence of these diseases in younger persons (Griffiths and Sturm, 2011) suggests the need to investigate the risk factors associated with stroke at younger ages (George et al., 2011; Kittner et al., 1998; McEvoy et al., 2000; Minino et al., 2011; Treadwell and Robinson, 2007) which are associated with higher societal costs compared to older age groups (Ellis, 2010).

Preclinical evidence supports the biological plausibility of cocaine as a causal factor of strokes. Cocaine consumption increases blood pressure, heart rate (Knuepfer et al., 2005; Matsumura et al., 2001; Mo et al., 1999) and causes diffuse vasoconstriction (Fandino et al., 2003; Iliff et al., 2008; Vongpatanasin et al., 1999) with dose-related cerebral vasoconstriction evidenced on magnetic resonance angiograms (Kaufman et al., 1998). In both animals and humans these factors lead to reduced supply of cerebral blood (Johnson et al., 1998; Mathew et al., 1996) and oxygen (Gollub et al., 1998; Yonetani et al., 1994) and increased vascular resistance in the central nervous system (CNS; Herning et al., 1999) within minutes after cocaine administration (Vongpatanasin et al., 1999). These effects may persist for hours due to the activity of different cocaine metabolites (Morishima et al., 1999; Schindler et al., 1995) and, separately or in combination, might lead to ischemic or hemorrhagic stroke. In addition, cocaine promotes thrombotic strokes causing hypercoagulable states (Heesch et al., 2000; Hobbs et al., 2013; Rinder et al., 1994) and can produce arrhythmias (O'Leary and Hancox, 2010) that could lead to cardioembolic strokes. Cocaine consumption has also been associated with inflammatory changes in blood vessels and endothelial dysfunction (Ross et al., 2002; Su et al., 2003), which are considered a possible pathogenesis of CNS vasculitis (Fiala et al., 1998; Gan et al., 1999). This vasculitis is frequently manifested clinically after a stroke, and several cases have been published describing both conditions following cocaine consumption (Han et al., 2008; Merkel et al., 1995). Furthermore, cocaine may be implicated in the exacerbation of pathologies like cerebral aneurysm rupture due to sudden increases in blood pressure (Buttner, 2012) or ischemic stroke secondary to atherosclerosis in cerebral vessels (Su et al., 2003), or in large and small vessel (lacunar stroke) disease (Lucena et al., 2010).

The relationship between strokes and cocaine may be affected by numerous factors such as demographics, lifestyle, patterns of cocaine use, co-use of other drugs (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2007; Nakamura et al., 2012; Patra et al., 2010) and other health conditions (i.e., diabetes mellitus, hypertension, cerebral vascular malformations; Ferro et al., 2010; National Institute of Neurological Disorders and Stroke-National Institutes of Health, 2012; O'Donnell et al., 2010; Rothwell et al., 2010) Thus, the evidence on cocaine use as a risk factor for stroke must come from human studies in real-life conditions including control for the main confounding factors.

Cocaine use has been mentioned as a risk factor for stroke in a number of textbooks of internal medicine (Mendelson and Mello, 2009; Smith et al., 2009) or neurology (Ropper and Samuels, 2009a,b; Brust, 2009), institutional reports (Daras, 1996; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2007), and scientific narrative reviews (McEvoy et al., 2000; Suarez et al., 2006; Treadwell and Robinson, 2007). In addition, the Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCSIS; Arsava et al., 2010; Ay et al., 2007) recognizes cocaine as a potential cause of stroke by virtue of exclusion. However, no systematic review has yet been published on cocaine as a putative cause of stroke.

We conducted a systematic review of the published epidemiological evidence on the association between cocaine use and stroke.

2. Methods

2.1. Study identification

A systematic review was conducted to identify peer-reviewed articles and other sources of data on recent chloral hydrate-cocaine or crack–cocaine related stroke.

The stages followed were consistent with the methodology recommended by the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group (March et al., 2007; Stroup et al., 2000) and were performed separately for each kind of stroke (ischemic or hemorrhagic). Articles published until January 2014 in English, French, German and Spanish were included. Search was not restricted on beginning date.

After consulting qualified librarians, tailored search strings were devised and used to search EMBASE, Medline, PsycINFO, Ibecs and Lilacs. The Cochrane library was consulted to assure completeness of the literature search.

Search strings containing keywords and database-specific terms (MeSH headings, EMTREE terms and exploded terms) were developed for five themes: cocaine use, cocaine-related disorders, coca ethylene, cerebrovascular disorders and stroke. Multiple variations of search themes were combined to produce different sets of results (see Supplementary Table S1[1]).

Additional reports were identified from the reference lists of retrieved articles. Authors were contacted if important details in the papers were unclear. Prominent researchers in the field were also contacted to determine if any relevant study had been missed. Two researchers (L.S. and B.I.I.) independently reviewed the available literature and each formed a shortlist of relevant articles and reports. The shortlists were compared and differences about the selected studies were resolved by consensus.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

We sought to identify studies (clinical trials, cohorts, case–control, case–crossover or cross-sectional design) focused on the relationship between cocaine use and incident stroke or stroke mortality among non-pregnant persons ≥18 years.

The pre-specified exclusion criteria were: (a) Non-human studies or molecular investigations; (b) Non-original research (editorials, letters and protocols); (c) Original articles based on case series or case reports; (d) Cross-sectional studies not providing measures of association or focusing on independent variables other than cocaine use; and (e) No report on cocaine use disaggregated from other drugs. For papers analyzing overlapping datasets we selected the publication with the largest baseline population.

2.3. Data extraction

The data extraction process followed the recommendations outlined in the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (Vandenbroucke et al., 2009). The data extraction form was designed by three researchers (L.S., B.I.I. and M.J.B.). Data were extracted by two researchers and entered (L.S. and B.I.I.) into a Microsoft Excel® spreadsheet where bibliographic information and specific study details were recorded, including: location of the study, country/region; study design, objective, source of participants, sample characteristics (such as age structure and gender), sample selection criteria, sample size, stroke subtype, data collection methods, recall period or time of exposure for cocaine use, potential confounding factors, main results and estimates (unadjusted, adjusted and their precision).

A standardized quality assessment form for observational studies was specifically designed based on well-known and extensively used instruments: SIGN50 Scottish Intercollegiate Network 2004 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011), the drug-related checklist developed by the National Drug and Alcohol Research Centre, Australia (Degenhardt et al., 2009), and the cross-sectional studies scale of Dherani et al. (2008), which has been defined as of "broad applicability" (Voss and Rehfuess, 2013). The design process, based on a thorough review of the above-mentioned sources, included the development of different proposals, discussion of their appropriateness and final agreement among the authors. The final version comprised separate sections according to the study design, and was based on a "star system" score approach (Wells et al., 2013), including a general appraisal of external and internal validity and of the biases relevant to observational studies, plus an ad hoc assessment relevant to studies aimed at quantifying the association between stroke and cocaine (see Supplementary Tables S2a and S2b[2]) Finally, 16 items for case–control studies and 14 items for cross-sectional studies were scored for their presence (score = 1) or absence (score = 0) in each study. Two reviewers (L.S. and B.I.I.) independently evaluated all studies, and differences were resolved by discussions with a third reviewer (M.J.B.).

The possibility of performing a meta-analysis to calculate adjusted pooled estimates was dismissed due to the large variation in the specific outcome variable (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, undefined stroke type and cerebrovascular atherosclerosis) and the small number of case–control studies providing adjusted estimates of association, as described in the following section.

[1] Supplementary material can be found by accessing the online version of this paper. Please see Appendix A for more information.

[2] Supplementary material can be found by accessing the online version of this paper. Please see Appendix A for more information.

3. Results

From the initial 996 references retrieved, 11 studies focusing on the relationship between cocaine and strokes met the inclusion criteria. We excluded two studies (Kissela et al., 2002; Woo et al., 2002) because their samples partially overlapped with the studies by Broderick et al. (2003) and Feldmann et al. (2005). The remaining nine studies provided primary research data on the relationship between cocaine and stroke: eight from the United States of America (USA) and one from Australia. Of these, seven articles were case–control studies and two were cross-sectional studies with a comparison group of individuals free of stroke. Of the seven case–control studies, two did not provide adjusted odds ratios (aOR) (Feldmann et al., 2005; Qureshi et al., 2001c). All focused on young adults. Fig. 1 summarizes the study selection process.

The description of results is ordered according to the type of study outcome, followed by data on the exposure (cocaine use). Of note is that some studies had dual outcomes (hemorrhagic and ischemic strokes). Five of the nine selected studies provided aORs on hemorrhagic strokes: two on subarachnoid hemorrhage (SAH; Broderick et al., 2003; Qureshi et al., 2001c), two on intracerebral hemorrhage (ICH; Feldmann et al., 2005; Qureshi et al., 2001b) and one on all-cerebrovascular hemorrhagic events without distinction as to type (Westover et al., 2007). Two studies provided estimates on ischemic strokes (Qureshi et al., 1997; Westover et al., 2007), and three gave estimates on the relationship between cocaine and all-strokes (hemorrhagic or ischemic; Petitti et al., 1998; Qureshi et al., 1997, 2001a). One forensic study investigated cerebrovascular atherosclerosis (Darke et al., 2006). Tables 1 and 2 summarize the design, objectives, methodology and results of these studies.

3.1. Subarachnoid hemorrhage

Of the two case–control studies on aneurysmal SAH, Broderick et al. (2003) found a significant association of SAH with cocaine use (cOR = 24.97; 95% CI: 3.95 to ∞); nevertheless, no aOR was calculated due to the small number of cocaine-exposed individuals among cases and the absence of exposure among controls. The study focused on 312 cases and 618 matched controls. Cases were selected in 44 hospitals and controls were identified in the community. Information on cocaine exposure was self-reported in face-to-face interviews for both cases and controls, without toxicological confirmation. All control interviews had to be completed within 30 days of the case's stroke event. Almost half of the 883 identified SAH cases were excluded due to death or inability to complete the interview. The other study on SAH (Qureshi et al., 2001c), also among hospital cases and community-matched controls – extracted from the Third National Health and nutrition Examination Survey (NHANES III) – did not find a statistically significant relationship between cocaine and SAH. Data sources for cases and controls were hospital registers and interviews, respectively. Cocaine use was analyzed in a subset of participants aged 45-and-under. The frequency of cocaine use was higher in patients with SAH (20 of 104) than in controls (37 of 312). The aOR was 1.1 (95% CI: 0.6–2.1).

3.2. Intracerebral hemorrhage

Two case–control studies had ICH as the dependent variable. The study by Feldmann et al. (2005), methodologically similar to the above-mentioned study by Broderick et al. (2003) did not find any relationship between cocaine and ICH in the crude analysis. The study included 217 cases and 419 matched controls. Four cases and two controls had used cocaine, while two of these cases and both controls had used both marijuana and cocaine within a 3-day period

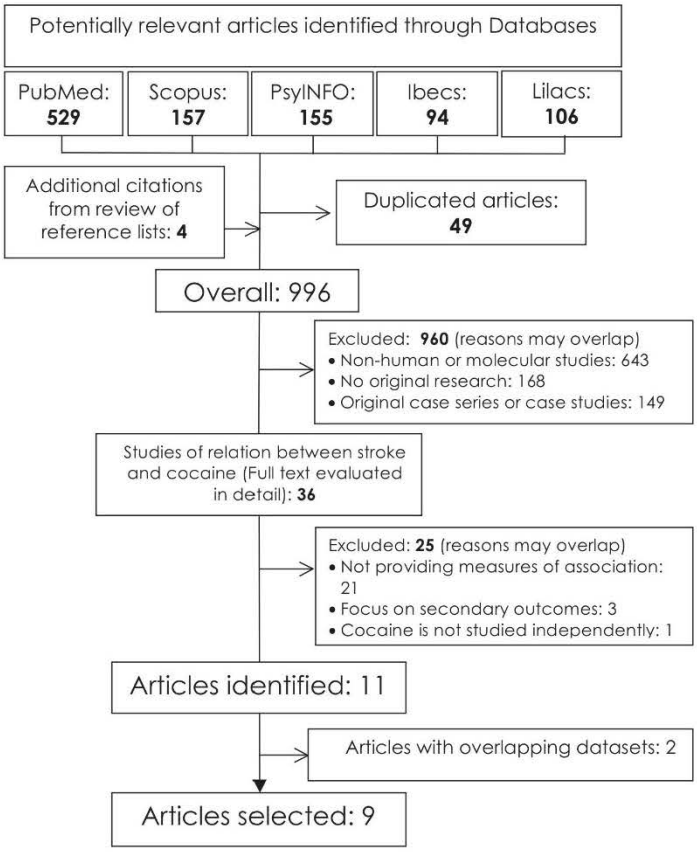


Fig. 1. Methodology of the systematic review and flow diagram.

(cOR = 6.61; $p = 0.16$). The other study, focused exclusively on ICH (Qureshi et al., 2001b), found an aOR of 6.1 (95% CI: 3.3–11.8) with 122 hospital-selected cases and 366 matched community controls from NHANES III.

3.3. All-hemorrhagic stroke

Westover et al. (2007), in a cross-sectional study from several hospital discharge databases in Texas, USA, found an aOR of 2.33 (95% CI: 1.74–3.11) between cocaine abuse [according to the diagnostic codes of the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)] and hemorrhagic stroke without distinction as to type. The study included in-hospital deaths, and patients coded as "in remission" were not categorized as substance abusers in an attempt to capture a close temporal relationship between exposure and outcome. No mention of availability of toxicological data is made. The study included 937 patients with a diagnosis of hemorrhagic stroke from a total of 812,247 hospital discharges in 2003.

3.4. Ischemic stroke

Qureshi et al. (1997) did not find any relationship between cocaine use and this outcome in the 34 patients with complete information for the analysis of ischemic stroke and "acute" crack use. Westover et al. (2007) found an aOR of 2.03 (95% CI: 1.48–2.79) with 998 diagnoses of ischemic stroke among 812,247 hospital discharges.

3.5. All-stroke

One of the three studies (Petitti et al., 1998; Qureshi et al., 1997, 2001a) that performed an all-strokes analysis found a statistically significant relationship between cocaine use and the outcome. Petitti et al. (1998), in an all-female case–control study with 347 hospital-selected cases and 1021 community-matched controls, found an aOR of 13.9 (95% CI: 2.8–69.4) for any form of cocaine; 19.7 (95% CI: 2.3–166.3) for powder or paste cocaine, and 11.2 (95% CI: 1.1–118.8) for crack. Eleven cases and two controls had used any type of cocaine in the week before the index date. The authors mention that "some" women used both cocaine and amphetamine. The source of data was an interview, and some information was completed from the hospital register for the cases. Qureshi et al. (1997) did not find any relationship between crack–cocaine use (the only form of cocaine included) and all-stroke in a sample of 144 cases and 147 matched controls, both selected from hospital records in Atlanta (USA). The control group included patients admitted for infections, endocrine illness, renal disease, AIDS-related disease,

Table 1
Objectives, participants, sample size, data collection details, recall period and quality score of selected studies ordered by study design and stroke type.

Authors and country	Objective	Age	Source of participants	Sample size *n* (CSs/CTs)	Stroke type	Data collection methods on cocaine exposure	Recall period/time of exposure for cocaine use	QS
Case–control design								
Broderick et al. (2003) (USA)	To identify risk factors for SAH	18–49	CSs: 44 hospitals CTs: population by random digit dialing	930 (312/618)	Aneurysmal SAH	CSs & CTs: Self-reported in face-to-face interview. No toxicological confirmation	CSs & CTs: 3-days previous to the index stroke.	12
Qureshi et al. (2001c) (USA)	To identify risk factors for SAH.	Subset of ≤45	CSs: J Hopkins Hospital CTs: NHANES III	1292 (323/969)	SAH		Not specified.	11
Feldmann et al. (2005) (USA)	To identify risk factors for ICH	18–49	CSs: 44 hospitals CTs: population by random digital dialing	636 (217/419)	ICH	CSs & CTs: Self-reported in interview.	CSs & CTs: 3-days previous to the index stroke.	12
Qureshi et al. (2001b) (USA)	To identify risk factors for ICH in African Americans	18–45	CSs: Grady Memorial Hospital CTs: Sample of African Americans from NHANES III	486 (122/486)	ICH	CTs: Hospital records CSs: Self-reported in interview. No toxicological confirmation.	Not specified.	11
Qureshi et al. (1997) (USA)	To assess relationship between crack and stroke	20–39	CSs & CTs: Grady Memorial Hospital, Atlanta.	291 (144/147)	Ischemic stroke All stroke	CSs & CTs: Medical records & toxicological confirmation in 15% of participants	48 h previous to stroke[a]	12
Petitti et al. (1998) (USA)	To assess cocaine (crack, powder or paste) and/or amphetamine as risk factors for stroke in women	15–44	CSs: Hospital records. CTs: Community (at random from the Kaiser Permanente Medical Care Program)	1368 (347/1021)	All stroke	CSs & CTs: Self-reported in face-to-face interview. For CSs also medical records and for an uncertain number of CSs also toxicological confirmation	Week before the index stroke (date of clinical presentation of stroke in CSs and matched date in CTs)	12
Darke et al. (2006) (Australia)	To compare presence of CVA between deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and hanging.	33–35	Deaths due to cocaine, heroin or hanging assessed by medical examiners	1154 (125/1029)	CVA	CSs & CTs: Toxicological confirmation.	Not applicable.	8
Cross-sectional design								
Westover et al. (2007) (USA)	To test if young adults who abuse amphetamines or cocaine are at a higher risk of stroke	18–44	Hospital inpatients	812,247 (937 with HST and 998 with Ischemic stroke)	HST Ischemic stroke	ICD-9-CM (abuse or dependence) from electronic records submitted by hospitals to an information system	Uncertain. To capture a temporal relationship with cocaine, those patients categorized as "in remission" were excluded	10
Qureshi et al. (2001a) (USA)	To examine the independent association between cocaine use and non-fatal stroke and MI	18–45	NHANES III	10,085 (33 with stroke)	All stroke	Self-reported in household interview	Cocaine question (lifetime use): Never, <10, 10–100 and >100 times. Stroke: medical diagnoses. Non response = no cocaine use	11

CSs: cases; CTs: controls; QS: quality score; ICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; MI: myocardial Infarction. NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Types of study outcomes: CVA: cerebrovascular atherosclerosis; HST: hemorrhagic stroke; ICH: intracranial hemorrhage; SAH: subarachnoid hemorrhage.

[a] Study that also used the lifetime recall period.

Table 2
Control of confounding and outcome data of selected studies ordered by study design/objective and stroke type.

Authors	Control of potential confounders	Prevalence details and cOR for cocaine use and Stroke	Adjusted aOR (95% CI) for cocaine use and Stroke	Stroke type
Case–control design				
Broderick et al. (2003)	CTs: matched on age, sex, race (black vs. non-black). CSs and CTs interviewed within a 30-day period. MA: Education, family history of hemorrhagic stroke, body mass index, hypertension, current cigarette smoking	Cocaine use in CSs = 3%. CTs = 0 cOR = 24.97 (95% CI: 3.95 to ∞; $p < 0.001$)	aOR not available due to the impossibility of using asymptotic methods	Aneurysmal SAH
Qureshi et al. (2001c)	CTs matched on age, sex and ethnicity. Excluded patients with traumatic SAH. MA: Not specified. The following variables were collected: hypertension, diabetes mellitus, current or previous smoking, alcohol use, previous stroke, cardiovascular disease	Subset analysis among participants aged ≤45: Cocaine use in CSs = 19% (20/104), in CTs 12% (37/312)	aOR = 1.1 (95% CI: 0.6–2.1)	SAH
Feldmann et al. (2005)	Cocaine not in MA	Cocaine use in CSs = 2%, CTs <1%, cOR = 6.61 ($p = 0.16$)	Not available	ICH
Qureshi et al. (2001b)	CTs matched on age and sex. MA: Age, sex, hypertension (new and established), diabetes mellitus, hyperlipidemia, cigarette smoking, alcohol use and insurance status.	CSs: 34%. CTs: 16% No cOR available	aOR = 6.1 (95% CI: 3.3–11.8)	ICH
Qureshi et al. (1997)	CTs matched on age, sex. CSs with myocardial infarction angina seizures were excluded. MA: age, sex, race, hypertension, diabetes mellitus, currently smoking, alcohol abuse, HIV infection, cardiac disease. Not matched analysis. Excluded patients with traumatic SAH and those using forms of cocaine other than crack, without information on cocaine use or using other recreational drugs.	Acute crack use (48 h previous to the stroke): CSs = 21%, CTs = 16%; cOR = 1.4 (95% CI: 0.5–3.8), CSs = 17%, CTs = 16%; cOR = 1.1 (95% CI: 0.3–3.6)	Acute crack use (48 h previous to the stroke): aOR = 1.9 (95% CI: 0.7–5.1) aOR = 1.2 (95% CI: 0.4–3.8)	IST All-strokes
Petitti et al. (1998)	CSs matched on age and facility of usual care. MA: smoking, hypertension, diabetes mellitus, body mass index, alcohol use and ethnicity. Exclusion criteria included some medical diagnoses[a]	Use of cocaine and/or amphetamines for some women could not be distinguished. CSs 5.8%, CTs 0.7%, cOR = 8.5 (95% CI: 3.6–20).	Some women used both cocaine and amphetamine. aOR = 13.9 (95% CI: 2.8–69.4)	All-strokes
Darke et al. (2006)	Stratification in three groups (cocaine hydrochloride, opioid and hanging-deaths without morphine, methadone, cocaine or amphetamine) to control for drug-dependence lifestyle. Excluded: Cocaine-deaths with amphetamine use MA: age, gender, body mass index.	CSs: 13.6% and both CT groups: 1.1% with CVA cOR are not specified	aOR in deaths due to cocaine vs. deaths due to opiates 14.3 (95% CI: 5.6–37) and vs. deaths from hanging 4.6 (95% CI: 2.5–8.5)	CVA
Cross-sectional design				
Westover et al. (2007)	MA: Race, alcohol, tobacco, cannabis, amphetamine, hallucinogens, opioid use, hypertension, obesity, lipid disorder, atherosclerosis and other pathological conditions[b]. Some ICD-9-CM codes were excluded	Cocaine was reported to be the second most frequently abused drug. cOR not specified.	aOR = 2.33 (95% CI: 1.74–3.11) aOR = 2.03 (95% CI: 1.48–2.79)	HST IST
Qureshi et al. (2001a)	In the MA: age, sex, race/ethnicity, education, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, body mass index, cigarette smoking, and insurance status.	Cocaine use ≥10 times in lifetime: 5.3%, cOR not specified	Cocaine use ≥10 times in lifetime: aOR = 0.49 (95% CI: 0.01–7.69)	All-strokes

cOR: crude odds ratio; aOR: adjusted odds ratio; CSs: cases; CTs: controls; QS: quality score; MA: multivariate analysis; ICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification; MI: myocardial Infarction. Types of study outcomes: CVA: cerebrovascular atherosclerosis; HST: hemorrhagic stroke; ICH: intracranial hemorrhage; IST: ischemic stroke; SAH: subarachnoid hemorrhage.

[a] Neurologic events caused by subdural hematoma, brain tumor, infection, metabolic derangement or multiple sclerosis.

[b] Anomalies of the cerebrovascular system, intracranial tumor, coagulation defect, meningitis, endocarditis, atrial fibrillation or flutter, dissection (aorta, carotid or vertebral), migraine, miscellaneous cardiac, diabetes mellitus, acute leukemia, connective tissue disorders, human immunodeficiency virus, and acute myocardial infarction.

rheumatologic disease, respiratory diseases, cardiac disease, neurologic disease, drug toxicity, alcohol-related diseases, and others. The authors defined "acute" crack use as use within the last 48 h elicited by history or from urinalysis data in hospital records. A total of 56 patients had complete information on cocaine use for the all-stroke analysis and "acute" crack use. A third study (Qureshi et al., 2001a), based on a wide nationally representative population survey of 10,085 individuals from NHANES III, also failed to find a statistically significant relationship (aOR = 0.49; 95% CI: 0.01–7.69).

3.6. Atherosclerosis pathology

Darke et al. (2006) studied this outcome in 125 deaths from cardiovascular or cerebrovascular causes attributed to cocaine toxicity

vs. 669 deaths due to opioid toxicity and 360 deaths from hanging. An association was found between cerebrovascular atherosclerosis and death from cocaine toxicity when compared both to heroin controls (aOR = 14.3; 95% CI: 5.6–37.0) and to deaths from hanging (aOR = 4.6; 95% CI 2.5–8.5). Deaths with positive toxicology to amphetamines, morphine or methadone were not included.

3.7. Details on the exposure

Regarding the exposure (cocaine use), seven studies referred to cocaine use in general, one studied crack–cocaine exclusively (Qureshi et al., 1997), and another provided separate estimates for "any cocaine," "cocaine as powder or paste" and "smoked cocaine (crack)" (Petitti et al., 1998).

The case–control studies used matching, stratification or sample restriction to control for potential confounders; in addition, both case–control and cross-sectional studies used multivariate logistic regression. Each study controlled the potential confounding effect of race/ethnicity, and all but one (Qureshi et al., 2001c) restricted their samples to young adults. Regarding smoking and psychoactive substances, two studies excluded users of some recreational drugs other than cocaine from the sample (Darke et al., 2006; Qureshi et al., 1997); five studies included cigarette smoking (current or previous) and alcohol use as independent variables (Petitti et al., 1998; Qureshi et al., 1997, 2001b,c; Westover et al., 2007); another two included cigarette smoking exclusively (Broderick et al., 2003; Qureshi et al., 2001a), and only one (Westover et al., 2007) included in the multivariate analysis other drugs of abuse (cannabis, amphetamine, hallucinogens and opioid use), although this was the only study that could not control for sex as a potential confounder. Four studies attempted to control for education or socioeconomic level (Broderick et al., 2003; Petitti et al., 1998; Qureshi et al., 2001a,b). Other variables on pathological conditions were also included in the analysis, such as hypertension – in all the selected studies – diabetes mellitus, included in all but one (Broderick et al., 2003), or others like body mass index/obesity (Broderick et al., 2003; Darke et al., 2006; Petitti et al., 1998; Qureshi et al., 2001a; Westover et al., 2007), cardiovascular disease (Qureshi et al., 1997, 2001c; Westover et al., 2007), hyperlipidemia/lipid disorder (Qureshi et al., 2001b; Westover et al., 2007), family history of hemorrhagic stroke (Broderick et al., 2003), HIV (Qureshi et al., 1997) or previous stroke (Qureshi et al., 2001c).

The quality score results show both methodological flaws and difficulties in establishing a causal link. Overall, the quality was acceptable.

4. Discussion

This is the first systematic review to evaluate and synthesize the scientific evidence from epidemiological studies on the association between cocaine use and risk of stroke. Of note is the small number of studies conducted and the lack of any cohort study. Seven case–control studies and two cross-sectional studies that included a free-of-stroke comparison group were located.

Overall and after adjusting for potential confounders, five aORs among the nine selected studies showed an increased risk (*OR range: 2.0–19.7*) of strokes or atherosclerosis among the cocaine users (Darke et al., 2006; Petitti et al., 1998; Qureshi et al., 2001b; Westover et al., 2007). Of these, three aORs were provided by three case–control studies, and the other two were provided by the same cross-sectional study.

The evidence on an elevated risk of hemorrhagic strokes among cocaine users is based on one case–control study and one cross-sectional study. The first one (Qureshi et al., 2001b), limited to ICH among African American young adults, raises methodological issues: no toxicological confirmation was available for cocaine use, the specific details for the selection of controls from NHANES III remain unclear, and the adequacy of a household survey as a source for controls is questionable (Weisner et al., 1995). Hard-to-reach subpopulations are underrepresented in household surveys (Weisner et al., 1995), which might have contributed to an overestimation of the aOR. Furthermore, it is unclear if inclusion of the surrogate "insurance status" in the adjusted analysis adequately controls for the potential difference in socioeconomic status between the African Americans interviewed in NHANES III and the cases. On the other hand, as data for the cases came from the hospital register, in-hospital deaths (41%) were included, consequently the Neyman bias might have been less severe than in studies where cases are interviewed (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004). The high prevalence of hypertension among African Americans (Broderick et al., 1992) and the elevated prevalence of cocaine use among some subgroups of African-American/Black (non Hispanic) men (National Institute on Drug Abuse, 1998; Qureshi et al., 2001a) suggest that further research among young adults in this ethnic group is warranted, with better control of the above-mentioned issues. The second study on hemorrhagic strokes and cocaine use (Westover et al., 2007) analyzed all-hemorrhagic stroke diagnoses in a wide sample of hospital discharge records. However, caution is advised in judging the validity of the "diagnosis of drug-abuse dependence" – as used by the authors – in these general hospital databases, especially considering that no toxicological confirmation was available in the administrative database (Kashner, 1998; Kim et al., 2012; Quan et al., 2008); it remains unclear to what extent the findings from hospital registries can be generalized to the rest of the population. Nevertheless, the sample was large and the authors used the ICD-9-CM. Furthermore, this study, unlike all the other selected studies with positives outcomes, did control for abuse of other illegal drugs in the multivariate model, although the variable "sex" was not included, and the authors included non-fatal cases as well as in-hospital deaths. Although it is true that cross-sectional studies can never provide conclusive evidence of causality, it is unlikely that a stroke would lead to increased cocaine use.

The evidence on the positive relationship between cocaine use and ischemic stroke is based exclusively on the aforementioned cross-sectional study (Westover et al., 2007).

Regarding the all-stroke analysis, Petitti et al. (1998) reported a 14-fold increase in risk among young women that were cocaine users; the effect of different drugs might be entangled as some women (no numbers/percentages are provided) used both cocaine and amphetamines (Iliff et al., 2008; McEvoy et al., 2000). Thus, due to the small number of cases and controls, even if a moderate number of cocaine users were also amphetamine users, the strength of the association might be biased; in fact, this study found a lower aOR for amphetamines, although the methodological uncertainties remain. The combined effect of these drugs on the risk of stroke is of considerable public health interest given the elevated rate of use of both substances among stimulant users (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2007); nevertheless, no further evidence exists on the association between these drug combinations and strokes. In this study the cases had two sources of information for exposure data – the interview and clinical records – whereas only the interview data were available for controls; this might have biased the association in the positive direction, however the magnitude of underreporting among controls would have had to be very large to explain the important excess risk among cases. The choice of randomly selected and matched community controls and the attempt to maintain a close temporal relationship between the exposure and the outcome suggest good quality standards in a case–control study.

The forensic study findings (Darke et al., 2006) support the role of cocaine as a possible contributor to ischemic cerebrovascular accidents (Griffiths and Sturm, 2011), although no direct relation to stroke occurrence can be established. It was not possible to clarify the preexistence of cerebrovascular pathology, and some relevant confounders were not controlled such as the preexistence of other cerebrovascular/systemic pathologies or smoking; nevertheless an effort was made to diminish the bias introduced by a risky life style, both by excluding from the study group those deaths with positive toxicology to amphetamines, morphine or methadone and by stratifying according to cause of death.

Finally, Broderick et al. (2003) observed a high cOR between cocaine use and aneurysmal SAH, but without providing an aOR value. Statistically, the study seems to confirm the existence of a significant relationship, nevertheless, both the small sample size and lack of an aOR call into question the relevance of the findings (Vandenbroucke et al., 2009). No other illegal drugs were included in the adjusted analysis, and the exclusion of almost half of the potential stroke cases might have involved an important selective survival bias if cocaine use is a prognostic factor and the sample of cases offers a distorted frequency of the exposure. If cocaine users with stroke died or became highly disabled more frequently, the remaining cases would have shown a lower frequency of cocaine use, thus underestimating the association between cocaine and strokes (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004; Vandenbroucke et al., 2009). Recent cocaine ingestion might be a determinant of poor prognosis (Martin-Schild et al., 2010).

In the other studies selected (Feldmann et al., 2005; Qureshi et al., 1997, 2001a, 2001c), no statistically significant associations were found. Qureshi et al. (2001a,b) failed to link cocaine and SAH in a multiethnic sample with a study design similar to the one that found a relationship between cocaine and ICH in an exclusively African-American sample (Qureshi et al., 2001b). The negative results might have been influenced by lack of statistical power; on the other hand, the positive results among African-Americans might reflect a more efficient approach due to a higher prevalence of hemorrhagic strokes in this population vs. whites (Broderick et al., 1992; Griffiths and Sturm, 2011). In a previous case–control study, also by Qureshi et al. (1997), no association had been found between crack–cocaine use and stroke. In this study, the recruitment of controls among hospital admissions with diagnoses that could have been partially related to the exposure might have led to selection bias (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004) and might help to explain the high prevalence of crack use among controls, possibly biasing the aOR toward the null. The lack of information on crack–cocaine in a substantial percentage of cases and controls led to poor statistical power (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004; Vandenbroucke et al., 2009). This study could not identify as risk factors of stroke some conditions that are widely recognized as such (Ferro et al., 2010), i.e., smoking, alcohol use, and diabetes mellitus. One population-based survey by the same author (Qureshi et al., 2001a) also failed to find any association between cocaine use and all-strokes. A differential misclassification linked to the social stigma of cocaine use might have occurred (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004). In addition, a selection bias might have influenced the results if heavier cocaine users are underrepresented in household surveys (Weisner et al., 1995) and if cocaine use was associated with stroke subtypes with higher mortality (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004); furthermore, the extremely wide confidence interval suggests the study was underpowered. Likewise, the study approach by Feldmann et al. (2005) was probably not efficient in terms of sample size, given the low prevalence of cocaine at the population level compared to the prevalence of the other factors studied. In brief, it cannot be ruled out that the lack of positive results in these studies might be related with inefficiency or bias in the study approach or performance.

All the reviewed studies controlled for potential confounding factors. Each included alcohol as a potential confounder although none of them took into account the J-shaped curve of the effect of alcohol on ischemic stroke (Patra et al., 2010), and only three controlled for use of illegal drugs other than cocaine (Qureshi et al., 1997; Westover et al., 2007). Polydrug use is highly prevalent among cocaine users (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2007) and might represent an important confounder. All the studies also included hypertension as a recognized risk factor, although controlling for this variable in a multivariate model when assessing the relationship between cocaine and stroke might be debatable since hypertension could also be a step in the causal chain between cocaine and stroke (Han et al., 2011; Herning et al., 1999; Matsumura et al., 2001); sensitivity analyses are recommended in this regard (Vandenbroucke et al., 2009). In addition, blood pressure measurement should consider the relevant role that episodic hypertension, hypertension variability or maximum blood pressure may have in causing strokes (Rothwell et al., 2010) and the transient effect of cocaine on arterial pressure (Mo et al., 1999). An adequate protocol for the study of cocaine and strokes must necessarily assess the inclusion of both traditional confounders (Vandenbroucke et al., 2009) such as gender, sociodemographics, race/ethnicity, diabetes, hyperlipidemia, hypertension, trauma or cardiac pathology and specific confounders for certain age/population subgroups such as alcohol use, illegal drugs other than cocaine, adulterants, length, dose or frequency of use, drug injection, HIV infection, oral contraceptives, migraine, pregnancy or puerperium (Ferro et al., 2010; Griffiths and Sturm, 2011; Hofmaier et al., 2013; National Institute of Neurological Disorders and Stroke-National Institutes of Health, 2012). Whenever possible they should be measured by laboratory or clinical methods. Likewise, information on history of cocaine use and toxicological confirmation of the temporal proximity between exposure and outcomes is highly advisable. Measurement error in the exposure variable can make it more difficult to detect cause-effect relationships, or may produce spurious relationships (Vandenbroucke et al., 2009).

The explanatory mechanism for the relationship found by some of the selected studies remains unclear and is likely multifactorial (Treadwell and Robinson, 2007). The acute blood pressure elevation associated with cocaine (Buttner, 2012; Knuepfer et al., 2005; Matsumura et al., 2001; Mo et al., 1999) may cause an aneurysm to rupture or even to develop (Storen et al., 2000), although the later mechanism is not robustly supported. In addition, a thrombogenic or atherogenic effect, which has also been found in preclinical studies, might be among the plausible mechanisms that underlie the relationship (Heesch et al., 2000; Hobbs et al., 2013; Rinder et al., 1994; Su et al., 2003). Cocaine might be a triggering or enhancer factor among individuals with an underlying pathology (Buttner, 2012; Su et al., 2003).

The scarcity of studies in humans is likely due to both ethical difficulties in developing experimental studies and problems in gathering sufficiently large representative samples for observational studies. The latter is especially important, given the low prevalence of stroke in young people (Griffiths and Sturm, 2011; Truelsen et al., 2006b) – the group with the highest prevalence of cocaine consumption (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013a) – and the high rate of mortality and physical disability (aphasia and amnesia, among others) produced by these diseases (Broderick et al., 1992; Truelsen et al., 2006a), which hampers data collection.

The observational research approaches to address the association between strokes and cocaine include case–control, cohort, and cross-sectional designs, as well as the case–crossover design, which could be quite efficient (Maclure, 1991; Table 3). Case–control studies – the most frequent approach – have some

Table 3
Epidemiological issues relevant to research on the association between cocaine use and strokes in humans.

	Cohorts	Case–control	Case–crossover	Cross-sectional
Study design and bias				
Result	Incidence of STs Risk ratio	Prevalence of cocaine use before the STs. Odds Ratio	Prevalence of CC exposure in hazard period. Odds ratio or rate ratio	Prevalence of CC use among subjects with stroke. Prevalence of STs among CC users
Pros	As clinical trials would not be ethical, this is the next best design to infer causality; other putative consequences of cocaine use could also be considered	The assessment of potential determinants of STs other than CC use would also be feasible Cheaper than cohorts Permits the study of infrequent health problems	Self-matching implies a valid control group and fair adjustment for stable confounders over time. Large sample size is not needed	Frequently in representative samples of the general population; recruitment of intensive CC users in drug treatment would make this design even more feasible
Cons	Large samples needed as incidence of STs is not high. Losses to follow-up may bias the results and be high. PC: expensive; RC: researcher has limited control of data collection. MC: partially relies on records.	No risk ratio Difficulties in getting valid control groups Validation of information on cocaine use may be difficult, incomplete or even impossible.	Difficulties in defining the hazard period and selecting the control period	No causality can be inferred, although CC use is an improbable consequence of STs. Large sample size is needed because STs and CC use are rare.
Selection bias	Avoiding differential loss to follow up bias is crucial; losses lead to decreased statistical power	Non-hospitalized controls are preferred. Medical records often lack information on CC use. Caution with selective survival bias and health care access bias	Selection bias results when exposure in the reference period is not identically representative of exposure in the hazard period.	The survival bias is frequent: Including stroke survivors or CC user survivors should be avoided. Caution with length-sampling bias: cases of STs with better prognosis are more easily included in samples.
Information bias	Self-reported measurement of drug use, including CC, may lead to recall bias. The length of the recall period should be shorter than lifetime and the categorization of intensity of use should be discriminative and exhaustive. SDB is relevant in illegal drug use self-report, also when interviewing proxies for fatal or disabling cases; audio-CASI is recommended. Confidentiality guarantees are crucial. If feasible, toxicology confirmation is advised. STs should be diagnosed by a doctor; distinction between different types of stroke may be important; when stroke is self-reported, the question should refer to medical diagnoses exclusively. Improved diagnosis may lead to a period effect in a long cohort study.			
Main adjustment/potential confounding variables				
Drugs	Cocaine	History of cocaine use (length, frequency of use) Level of cocaine dependence (i.e., SDS scale) Route of drug administration (injected, intranasal or snorted, smoked or pulmonary) Formulation (base, hydrochloride) Purity and adulterants		
	Other	Frequency of other substance use (alcohol, amphetamines, cannabis, opioids. . .) Dependence on substances other than cocaine (alcohol, amphetamines. . .) Prescribed drugs		
STs	Previous occurrence of stroke (characteristics and number) and family antecedents. Details of stroke diagnosis (at least: cerebral infarction, intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage)			
Other factors	Demographics (age, sex, ethnicity, socioeconomic level) Tobacco smoking Oral contraceptives, pregnancy, puerperium, diabetes, hypertension (see discussion), lipid disorder, obesity, coagulation disorder, cardiac problems (i.e., endocarditis, flutter), HIV infection, neurological problems other than STs, anomalies of cerebrovascular system, migraine, Concomitant behavioral issues: Physical activity/sedentary lifestyle, stress Data on time elapsed from stroke event to interview may be relevant to control survival selection bias			

PC: prospective cohort (exposure data are assembled prior to stroke occurrence and participants are followed-up in the future); RC: retrospective cohort (cohort is assembled when exposure and stroke have already taken place); MC: mixed cohort (basically exposure is ascertained in the past and follow-up will take place in the future); CC: cocaine; CASI: computer-assisted self-interviewing; SDS: Severity of Dependence Scale (Gossop et al., 1995); SDB: Social Desirability Bias. The row on information bias is common to all study designs.

methodological drawbacks besides those previously mentioned. A health-care access bias might be present (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004) due to low socio-economic level among illegal drug users (Galea and Vlahov, 2002), which might lead to lower probability of hospitalization among cocaine users with stroke, biasing the estimate toward the null. The results could also be biased due to the provider ascertainment bias (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004); the recommendation (Dittmar and Olmedo, 2008) that all young stroke patients should be questioned about cocaine use could contribute to minimize this bias and might also help guide clinical management of cocaine abuse or dependence. Both incomplete case ascertainment and selection bias toward more severe cases have been described as nearly inevitable (Ferro et al., 2010). Despite all the possible flaws mentioned, a rigorous, broad case–control study in persons aged 15–49, minimizing the risk of bias and controlling for the main confounders cited in Table 3, is a suitable option. On the other hand, well-designed cross-sectional studies – although of limited value in shedding light on causality – can be a valuable and efficient contribution to the current state of knowledge given the improbability of strokes leading to increased cocaine use.

Controlling possible confounders is a methodological challenge in studying the association between cocaine use and strokes, given their potentially large number and difficulty of measurement. Propensity score methods (Rosenbaum and Rubin, 1983) allow consideration of more confounders than conventional methods (Gilman et al., 2014; Mangano et al., 2006; Pattanayak et al., 2011). Unfortunately, however, they do not solve the problem of residual confounding (Pattanayak et al., 2011), a major issue in clinical records-based studies. The application – when feasible – of an instrumental variable technique might help to adjust for non-measured confounders (Greenland, 2000; Martens et al., 2006). The

instrumental variable would be selected based on the possibility of its capturing the causal effect of an exposure on the outcome (Martens et al., 2006).

There remains a need to quantify the effect of cocaine on fatal and non-fatal stroke using a cohort study with a control group of non-cocaine users. A cohort study – with exposure and outcome data assembled after the recruitment of participants – is the gold standard of observational epidemiology, although it is a highly resource-consuming option. A lower-cost alternative is a cohort in which both the exposure and outcome have already taken place at recruitment and data are assembled from existing health registries. The availability and quality of data on cocaine exposure (i.e., length and frequency of use) and potential confounders (i.e., use of alcohol, amphetamines, opioids or other illegal drugs, prescribed drugs, tobacco smoking or other legal/illegal drugs) in these registries is crucial. Toxicological confirmation of cocaine exposure is always recommended, and its unavailability must be clearly stated by authors. A mixed-cohort design might also be possible, with exposure ascertainment in the past and follow-up in the future; it can be complemented with interviews and laboratory tests for better measurement of exposure and confounders. The inherent logistical difficulties of a large cohort study might be partially overcome by including specific objectives in a large ongoing cohort or by preparing an inter-institutional joint research action. Synergizing efforts and enhancing research standards (Ioannidis, 2005) are needed for observational studies on this subject.

The health impact of cocaine-related stroke in the general population remains a needed area of research. It would be relevant to know the population-attributable fraction of strokes due to cocaine, especially among young or middle age groups, despite the uncertainty in the estimation (odds ratio, risk ratio, etc.) of the effect of this drug at different exposure levels. Mortality and disability-adjusted-life-years of stroke attributable to cocaine use could also be considerable among the mentioned groups in areas with high prevalence of cocaine use. Well-designed cohort studies as well as other epidemiological approaches will help to ascertain the level of exposure leading to cerebrovascular problems and to identify the profile of cocaine users at greater risk of stroke.

Like many others, our review might be limited by publication bias, whereby studies with negative results are less likely to be identified (Dickersin, 1997; Song et al., 2010). Nonetheless, our selection includes a few studies reporting such negative findings. To avoid language bias (Delgado-Rodriguez and Llorca, 2004), we included three languages in addition to English. Likewise, the heterogeneity of stroke type in such a small number of studies has made it difficult to reach conclusions about the differential influence of cocaine use on SAH, ICH or ischemic strokes or the different types of cocaine (cocaine hydrochloride or crack–cocaine).

A statistically significant positive association between cocaine use and strokes or atherosclerosis was observed in three case–control studies that found medium to high ORs. No study found a significant negative association. Although each study might have overestimated the risk of stroke, neither a selection nor information bias derived from the methodology would easily explain the strength of the observed associations. Control of confounding in these studies could doubtless have been better; nonetheless, the cross-sectional study by Westover et al. (2007), which included a good selection of potential confounders, also observed a positive association for both hemorrhagic and ischemic stroke. In addition, the positive results are supported by the biological plausibility found in preclinical results. On the other hand, although absence of association refutes causality, the studies with negative results showed significant methodological limitations that might have influenced the lack of statistically significant results, including small samples/missing information, inadequate source of controls, failure to specify the approach to exposure measurement, or selective survival bias.

Cocaine had already been mentioned as a risk factor of stroke by different sources (McEvoy et al., 2000; Suarez et al., 2006; Treadwell and Robinson, 2007), which were too emphatic in their conclusions without being exhaustive or systematic in their methodology. On the other hand, the consideration by the CCSIS – a rigorous stroke classification system – of cocaine as a potential cause of stroke (Ay et al., 2007) supports our findings, while our results may help improve the accuracy of future CCSIS revisions.

Cocaine use is a modifiable factor that may account for a considerable burden of disease due to strokes, given the high mortality of hemorrhagic cerebrovascular accidents, the potentially severe consequences of ischemic stroke with regard to disability, and the youth of the majority of cocaine users. More research on the causal relationship between cocaine and strokes is warranted, including the identification of highly vulnerable population subgroups, the differential influence of cocaine on SAH, ICH or ischemic strokes, the possible differential influence of the different types of cocaine, the effect of its combination with amphetamines and other stimulants, the effect of dose or length of use, and the role of arterial hypertension in the pathway of cocaine-triggered strokes. The epidemiological evidence suggests that cocaine use increases the risk of stroke. Nevertheless, confirmation and identification of the specific characteristics of this stroke risk factor will require a large, well-designed cohort study in the young-to-middle age population.

Role of funding source

The literature search was funded by the National Plan on Drugs (Spain) Grant number 2011/059 and EPY-02009 (Instituto de Salud Carlos III). Writing of the paper was supported by Postdoctoral Sara Borrell Contract (CD10/00128) and by Addictive Disorder Network (RTA, in Spanish) number RD12/0028/0018. Gregorio Barrio is supported by the Addictive Disorder Network (RTA). Louisa Degenhardt is supported by an Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Principal Research Fellowship (#1041742). The National Drug and Alcohol Research Centre at the University of NSW is supported by funding from the Australian Government under the Substance Misuse Prevention and Service Improvements Grants Fund. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Contributors

Authors L. Sordo, M.J. Bravo, L. Degenhardt, G. Barrio and B.I. Indave designed the protocol. B.I. Indave and L. de la Fuente summarized previous related work. L. Sordo and B.I. Indave managed the literature searches and realized the selection of references, extraction and evaluation of the data. M.J. Bravo, L. Degenhardt and L. Sordo wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

We are grateful to Shane Darke, Sharlene Kaye and Michel Farrell for their initial comments on the preliminary draft of the paper and to Carolina Isart Ferré, clinical neurologist at the Cantoblanco Hospital (Madrid, Spain) for her annotations on the final draft of the paper. Likewise, we very much appreciate the support of both Mary

Kumvaj, librarian from the National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales (Sydney) and the team of the National Library of Health Sciences, Carlos III Health Institute (Madrid). Thanks also to Mukesh Dherani and Daniel Pope (Division of Public Health, University of Liverpool, Liverpool, England) for sharing with us the Liverpool Quality Assessment Tools (LQATs). Finally, we are grateful to Mónica Ruiz for helping with the document search and to Kathy Fitch for translation and comments.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.06.041.

References

Arsava, E.M., Ballabio, E., Benner, T., Cole, J.W., Delgado-Martinez, M.P., Dichgans, M., Fazekas, F., Furie, K.L., Illoh, K., Jood, K., Kittner, S., Lindgren, A.G., Majersik, J.J., Macleod, M.J., Meurer, W.J., Montaner, J., Olugbodi, A.A., Pasdar, A., Redfors, P., Schmidt, R., Sharma, P., Singhal, A.B., Sorensen, A.G., Sudlow, C., Thijs, V., Worrall, B.B., Rosand, J., Ay, H., 2010. The Causative Classification of Stroke System: an international reliability and optimization study. Neurology 75, 1277–1284.

Ay, H., Benner, T., Arsava, E.M., Furie, K.L., Singhal, A.B., Jensen, M.B., Ayata, C., Towfighi, A., Smith, E.E., Chong, J.Y., Koroshetz, W.J., Sorensen, A.G., 2007. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. Stroke 38, 2979–2984.

Barrio, G., Molist, G., de la Fuente, L., Fernandez, F., Guitart, A., Bravo, M.J., Brugal, M.T., 2013. Mortality in a cohort of young primary cocaine users: controlling the effect of the riskiest drug-use behaviors. Addict. Behav. 38, 1601–1604.

Broderick, J.P., Brott, T., Tomsick, T., Huster, G., Miller, R., 1992. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. N. Engl. J. Med. 326, 733–736.

Broderick, J.P., Viscoli, C.M., Brott, T., Kernan, W.N., Brass, L.M., Feldmann, E., Morgenstern, L.B., Wilterdink, J.L., Horwitz, R.I., 2003. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. Stroke 34, 1375–1381.

Brust, J.C., 2009. Drugs of dependence. In: Rowland, L., Pedley, T. (Eds.), Merritt's Neurology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 1087.

Buttner, A., 2012. Neuropathological alterations in cocaine abuse. Curr. Med. Chem. 19, 5597–5600.

Daras, M., 1996. Neurologic complications of cocaine. Neurotoxicity and neuropathology associated with cocaine abuse. NIDA Res. Monogr. 163, 1–330.

Darke, S., Kaye, S., Duflou, J., 2006. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. Addiction 101, 1771–1777.

Degenhardt, L., Baxter, A.J., Lee, Y.Y., Hall, W., Sara, G.E., Johns, N., Flaxman, A., Whiteford, H.A., Vos, T., 2014. The global epidemiology and burden of psychostimulant dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Drug Alcohol Depend.

Degenhardt, L., Singleton, J., Calabria, B., McLaren, J., Kerr, T., Mehta, S., Kirk, G., Hall, W.D., 2011. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. Drug Alcohol Depend. 113, 88–95.

Degenhardt, L., Whiteford, H.A., Ferrari, A.J., Baxter, A.J., Charlson, F.J., Hall, W.D., Freedman, G., Burstein, R., Johns, N., Engell, R.E., Flaxman, A., Murray, C.J., Vos, T., 2013. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 382, 1564–1574.

Degenhardt, L.J., Calabria, B., Nelson, P.K., Bucello, C., Roberts, A., Thomas, J., Hall, W.D., 2009. Methodology Used in a Systematic Review of Evidence on the Prevalence of Amphetamine Use and Dependence. National Drug and Alcohol Research Centre, The University of New South Wales, Sydney, NSW, Available from: http://www.gbd.unsw.edu.au/gbdweb.nsf/resources/No+Attachment/$file/Methodology+used+in+a+systematic+review+of+evidence+on+the+prevalence+of+ATS+use+and+dependence+-+discussion+paper.pdf (accessed 20.09.13).

Delgado-Rodriguez, M., Llorca, J., 2004. Bias. J. Epidemiol. Community Health 58, 635–641.

Dherani, M., Pope, D., Mascarenhas, M., Smith, K.R., Weber, M., Bruce, N., 2008. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. Bull. World Health Organ. 86, 390–398.

Dickersin, K., 1997. How important is publication bias? A synthesis of available data. AIDS Educ. Prev. 9, 15–21.

Dittmar, P.K., Olmedo, R., 2008. An evidence-based approach to cocaine-associated emergencies. Emerg. Med. Pract. 10 (1).

Ellis, C., 2010. Stroke in young adults. Disabil. Health J. 3, 222–224.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2007. Cocaine and Crack Cocaine: A growing Public Health Issue. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Luxembourg, Available from: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_44748_EN_TDSI07002ENC.pdf (accessed 02.10.13).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013a. European Drug Report 2013. Publications Office of the European Union, Luxembourg, Available from: http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2013 (accessed 10.08.13).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2013b. Perspectives on Drugs. Emergency Health Consequences of Cocaine Use in Europe. Updated 12.06.2013. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (accessed 15.08.13).

Fandino, J., Sherman, J.D., Zuccarello, M., Rapoport, R.M., 2003. Cocaine-induced endothelin-1-dependent spasm in rabbit basilar artery in vivo. J. Cardiovasc. Pharmacol. 41, 158–161.

Feldmann, E., Broderick, J.P., Kernan, W.N., Viscoli, C.M., Brass, L.M., Brott, T., Morgenstern, L.B., Wilterdink, J.L., Horwitz, R.I., 2005. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. Stroke 36, 1881–1885.

Ferro, J.M., Massaro, A.R., Mas, J.L., 2010. A etiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol. 9, 1085–1096.

Fiala, M., Gan, X.H., Zhang, L., House, S.D., Newton, T., Graves, M.C., Shapshak, P., Stins, M., Kim, K.S., Witte, M., Chang, S.L., 1998. Cocaine enhances monocyte migration across the blood–brain barrier. Cocaine's connection to AIDS dementia and vasculitis? Adv. Exp. Med. Biol. 437, 199–205.

Galea, S., Vlahov, D., 2002. Social determinants and the health of drug users: socioeconomic status, homelessness, and incarceration. Public Health Rep. 117 (Suppl. 1), S135–S145.

Gan, X., Zhang, L., Berger, O., Stins, M.F., Way, D., Taub, D.D., Chang, S.L., Kim, K.S., House, S.D., Weinand, M., Witte, M., Graves, M.C., Fiala, M., 1999. Cocaine enhances brain endothelial adhesion molecules and leukocyte migration. Clin. Immunol. 91, 68–76.

George, M.G., Tong, X., Kuklina, E.V., Labarthe, D.R., 2011. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults 1995–2008. Ann. Neurol. 70, 713–721.

Gilman, A.B., Hill, K.G., Hawkins, J.D., 2014. Long-term consequences of adolescent gang membership for adult functioning. Am. J. Public Health 104, 938–945.

Gollub, R.L., Breiter, H.C., Kantor, H., Kennedy, D., Gastfriend, D., Mathew, R.T., Makris, N., Guimaraes, A., Riorden, J., Campbell, T., Foley, M., Hyman, S.E., Rosen, B., Weisskoff, R., 1998. Cocaine decreases cortical cerebral blood flow but does not obscure regional activation in functional magnetic resonance imaging in human subjects. J. Cereb. Blood Flow Metab. 18, 724–734.

Greenland, S., 2000. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. Int. J. Epidemiol. 29, 722–729.

Gossop, M., Darke, S., Griffiths, P., Hando, J., Powis, B., Hall, W., Strang, J., 1995. The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. Addiction 90, 607–614.

Griffiths, D., Sturm, J., 2011. Epidemiology and etiology of young stroke. Stroke Res. Treat., 209370.

Han, J.S., Mandell, D.M., Poublanc, J., Mardimae, A., Slessarev, M., Jaigobin, C., Fisher, J.A., Mikulis, D.J., 2008. BOLD-MRI cerebrovascular reactivity findings in cocaine-induced cerebral vasculitis. Nat. Clin. Pract. Neurol. 4, 628–632.

Han, J., Bae, H.J., Wong, L., 2011. Pathophysiology and mechanisms whereby hypertension may cause stroke. In: Aiyagari, V., Gorelick, P.B. (Eds.), Hypertension and Stroke. Humana Press, Tottowa, NJ, pp. 77–94.

Heesch, C.M., Wilhelm, C.R., Ristich, J., Adnane, J., Bontempo, F.A., Wagner, W.R., 2000. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. Heart 83, 688–695.

Herning, R.I., Better, W., Nelson, R., Gorelick, D., Cadet, J.L., 1999. The regulation of cerebral blood flow during intravenous cocaine administration in cocaine abusers. Ann. N. Y. Acad. Sci. 890, 489–494.

Hobbs, W.E., Moore, E.E., Penkala, R.A., Bolgiano, D.D., Lopez, J.A., 2013. Cocaine and specific cocaine metabolites induce von Willebrand factor release from endothelial cells in a tissue-specific manner. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 33, 1230–1237.

Hofmaier, T., Luf, A., Seddik, A., Stockner, T., Holy, M., Freissmuth, M., Ecker, G.F., Schmid, R., Sitte, H.H., Kudlacek, O., 2013. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. Neurochem. Int. (Epub ahead of print).

Iliff, J.J., Alkayed, N.J., Golshani, K.J., Weinstein, J., Traystman, R.J., West, G.A., 2008. In vivo cerebrovascular effects of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide. J. Cardiovasc. Pharmacol. 52, 82–89.

Ioannidis, J.P., 2005. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2, e124.

Johnson, B., Lamki, L., Fang, B., Barron, B., Wagner, L., Wells, L., Kenny, P., Overton, D., Dhother, S., Abramson, D., Chen, R., Kramer, L., 1998. Demonstration of dose-dependent global and regional cocaine-induced reductions in brain blood flow using a novel approach to quantitative single photon emission computerized tomography. Neuropsychopharmacology 18, 377–384.

Kashner, T.M., 1998. Agreement between administrative files and written medical records: a case of the Department of Veterans Affairs. Med. Care 36, 1324–1336.

Kaufman, M.J., Levin, J.M., Ross, M.H., Lange, N., Rose, S.L., Kukes, T.J., Mendelson, J.H., Lukas, S.E., Cohen, B.M., Renshaw, P.F., 1998. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. J. Am. Med. Assoc. 279, 376–380.

Kim, H.M., Smith, E.G., Stano, C.M., Ganoczy, D., Zivin, K., Walters, H., Valenstein, M., 2012. Validation of key behaviourally based mental health diagnoses in administrative data: suicide attempt, alcohol abuse, illicit drug abuse and tobacco use. BMC Health Serv. Res. 12, 18.

Kissela, B.M., Sauerbeck, L., Woo, D., Khoury, J., Carrozzella, J., Pancioli, A., Jauch, E., Moomaw, C.J., Shukla, R., Gebel, J., Fontaine, R., Broderick, J., 2002. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. Stroke 33, 1321–1326.

Kittner, S.J., Stern, B.J., Wozniak, M., Buchholz, D.W., Earley, C.J., Feeser, B.R., Johnson, C.J., Macko, R.F., McCarter, R.J., Price, T.R., Sherwin, R., Sloan, M.A., Wityk, R.J., 1998. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. Neurology 50, 890–894.

Knuepfer, M.M., Rowe, K.D., Schwartz, J.A., Lomax, L.L., 2005. Role of angiotensin II and corticotropin-releasing hormone in hemodynamic responses to cocaine and stress. Regul. Pept. 127, 1–10.

Lucena, J., Blanco, M., Jurado, C., Rico, A., Salguero, M., Vazquez, R., Thiene, G., Basso, C., 2010. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in southwest Spain. Eur. Heart J. 31, 318–329.

Maclure, M., 1991. The case–crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am. J. Epidemiol. 133, 144–153.

Mangano, D.T., Tudor, I.C., Dietzel, C., 2006. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N. Engl. J. Med. 354, 353–365.

March, J.C., Oviedo-Joekes, E., Romero, M., 2007. Factors associated with reported hepatitis C and HIV among injecting drug users in ten European cities. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 25, 91–97.

Martens, E.P., Pestman, W.R., de, B.A., Belitser, S.V., Klungel, O.H., 2006. Instrumental variables: application and limitations. Epidemiology 17, 260–267.

Martin-Schild, S., Albright, K.C., Hallevi, H., Barreto, A.D., Philip, M., Misra, V., Grotta, J.C., Savitz, S.I., 2010. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. Stroke 41, 680–684.

Mathew, R.J., Wilson, W.H., Lowe, J.V., Humphries, D., 1996. Acute changes in cranial blood flow after cocaine hydrochloride. Biol. Psychiatry 40, 609–616.

Matsumura, K., Tsuchihashi, T., Abe, I., 2001. Central human cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide 55–102 increases arterial pressure in conscious rabbits. Hypertension 38, 1096–1100.

McEvoy, A.W., Kitchen, N.D., Thomas, D.G., 2000. Lesson of the week: intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. Br. Med. J. 320, 1322–1324.

Mendelson, J., Mello, N., 2009. Cocaine and other commonly abused drugs. In: Longo, D.L., Fauci, A.S., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (Eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, pp. 2733–2734.

Merkel, P.A., Koroshetz, W.J., Irizarry, M.C., Cudkowicz, M.E., 1995. Cocaine-associated cerebral vasculitis. Semin. Arthritis Rheum. 25, 172–183.

Minino, A.M., Murphy, S.L., Xu, J., Kochanek, K.D., 2011. Deaths: final data for 2008. Division of vital statistics. Natl. Vital Stat. Rep. 59, 1–126.

Mo, W., Arruda, J.A., Dunea, G., Singh, A.K., 1999. Cocaine-induced hypertension: role of the peripheral sympathetic system. Pharmacol. Res. 40, 139–145.

Morishima, H.O., Whittington, R.A., Iso, A., Cooper, T.B., 1999. The comparative toxicity of cocaine and its metabolites in conscious rats. Anesthesiology 90, 1684–1690.

Murray, C.J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A.D., Michaud, C., Ezzati, M., et al., 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380, 2197–2223.

Nakamura, K., Nakagawa, H., Sakurai, M., Murakami, Y., Irie, F., Fujiyoshi, A., Okamura, T., Miura, K., Ueshima, H., 2012. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. Cerebrovasc. Dis. 33, 480–491.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke-National Institutes of Health, 2012. Final Report of the Stroke Progress Review Group – January 2012. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS-NIH), Available from: http://www.ninds.nih.gov/about_ninds/groups/stroke_prg/2012-stroke-prg-full-report.htm (accessed 01.09.13).

National Institute on Drug Abuse, 1998. Drug Use Among Racial/Ethnic Minorities. National Institutes of Health. National Institute of Drug Abuse (NIDA). NIH Publication No. 98-3888, Rockville, MD, Available from: http://www.ssc.wisc.edu/~oliver/RACIAL/Reports/NIHMinoritydrugUse%20report.pdf (accessed 08.12.13).

O'Donnell, M.J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S.L., Rao-Melacini, P., Rangarajan, S., Islam, S., Pais, P., McQueen, M.J., Mondo, C., Damasceno, A., Lopez-Jaramillo, P., Hankey, G.J., Dans, A.L., Yusoff, K., Truelsen, T., Diener, H.C., Sacco, R.L., Ryglewicz, D., Czlonkowska, A., Weimar, C., Wang, X., Yusuf, S., 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The INTERSTROKE study): a case–control study. Lancet 376, 112–123.

O'Leary, M.E., Hancox, J.C., 2010. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. Br. J. Clin. Pharmacol. 69, 427–442.

Patra, J., Taylor, B., Irving, H., Roerecke, M., Baliunas, D., Mohapatra, S., Rehm, J., 2010. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types – a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 10, 258.

Pattanayak, C.W., Rubin, D.B., Zell, E.R., 2011. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.) 64, 897–903.

Petitti, D.B., Sidney, S., Quesenberry, C., Bernstein, A., 1998. Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology 9, 596–600.

Quan, H., Li, B., Saunders, L.D., Parsons, G.A., Nilsson, C.I., Alibhai, A., Ghali, W.A., 2008. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. Health Serv. Res. 43, 1424–1441.

Qureshi, A.I., Akbar, M.S., Czander, E., Safdar, K., Janssen, R.S., Frankel, M.R., 1997. Crack cocaine use and stroke in young patients. Neurology 48, 341–345.

Qureshi, A.I., Fareed, M., Suri, K., Guterman, L.R., Hopkins, L.N., 2001a. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the third national health and nutrition examination survey. Circulation 103, 502–506.

Qureshi, A.I., Mohammad, Y., Suri, M.F., Braimah, J., Janardhan, V., Guterman, L.R., Hopkins, L.N., Frankel, M.R., 2001b. Cocaine use and hypertension are major risk factors for intracerebral hemorrhage in young African Americans. Ethn. Dis. 11, 311–319.

Qureshi, A.I., Suri, M.F., Yahia, A.M., Suarez, J.I., Guterman, L.R., Hopkins, L.N., Tamargo, R.J., 2001c. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 49, 607–612.

Rinder, H.M., Ault, K.A., Jatlow, P.I., Kosten, T.R., Smith, B.R., 1994. Platelet alpha-granule release in cocaine users. Circulation 90, 1162–1167.

Ropper, A.H., Samuels, M., 2009a. Cerebrovascular diseases. In: Victor, M., Ropper, A.H. (Eds.), Adams & Victor's Principles of Neurology. The McGraw-Hill Companies, New York, pp. 828–829.

Ropper, A.H., Samuels, M., 2009b. Disorders of the nervous system due to drugs and other chemical agents. In: Victor, M., Ropper, A.H. (Eds.), Adams & Victor's Principles of Neurology. The McGraw-Hill Companies, New York, pp. 1028–1029.

Rosenbaum, P.R., Rubin, D.B., 1983. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 70, 41–55.

Ross, B.M., Moszczynska, A., Peretti, F.J., Adams, V., Schmunk, G.A., Kalasinsky, K.S., Ang, L., Mamalias, N., Turenne, S.D., Kish, S.J., 2002. Decreased activity of brain phospholipid metabolic enzymes in human users of cocaine and methamphetamine. Drug Alcohol Depend. 67, 73–79.

Rothwell, P.M., Howard, S.C., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J.E., Dahlof, B., Sever, P.S., Poulter, N.R., 2010. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 375, 895–905.

Schindler, C.W., Tella, S.R., Erzouki, H.K., Goldberg, S.R., 1995. Pharmacological mechanisms in cocaine's cardiovascular effects. Drug Alcohol Depend. 37, 183–191.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011. SIGN 50: A Guidelines Developers' Handbook, Revised edition. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburg, Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf (accessed 26.09.13).

Smith, W., English, D., Johnston, C., 2009. Cerebrovascular disease. In: Longo, D.L., Fauci, A.S., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (Eds.), Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, pp. 1158–1175.

Song, F., Parekh, S., Hooper, L., Loke, Y.K., Ryder, J., Sutton, A.J., Hing, C., Kwok, C.S., Pang, C., Harvey, I., 2010. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol. Assess. 14, iii, ix–iii, 193.

Storen, E.C., Wijdicks, E.F., Crum, B.A., Schultz, G., 2000. Moyamoya-like vasculopathy from cocaine dependency. Am. J. Neuroradiol. 21, 1008–1010.

Stroup, D.F., Berlin, J.A., Morton, S.C., Olkin, I., Williamson, G.D., Rennie, D., Moher, D., Becker, B.J., Sipe, T.A., Thacker, S.B., 2000. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. J. Am. Med. Assoc. 283, 2008–2012.

Su, J., Li, J., Li, W., Altura, B.T., Altura, B.M., 2003. Cocaine induces apoptosis in cerebral vascular muscle cells: potential roles in strokes and brain damage. Eur. J. Pharmacol. 482, 61–66.

Suarez, J.I., Tarr, R.W., Selman, W.R., 2006. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N. Engl. J. Med. 354, 387–396.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014. 2011–2012 National Survey on Drug Use and Health. National Maps of Prevalence Estimates, by State (accessed 02.02.14).

Treadwell, S.D., Robinson, T.G., 2007. Cocaine use and stroke. Postgrad. Med. J. 83, 389–394.

Truelsen, T., Begg, S., Mathers, C., 2006a. The Global Burden of Cerebrovascular Disease. WHO Discussion Paper. World Health Organisation (WHO), Geneva, Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestroke.pdf (accessed 01.09.13).

Truelsen, T., Piechowski-Jozwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., Boysen, G., 2006b. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur. J. Neurol. 13, 581–598.

United Nations Office on Drugs and Crime, 2013. World Drug Report 2013. United Nations publication, Sales No. E.13.X1.6, Vienna, Available from: http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf (accessed 02.10.13).

Vandenbroucke, J.P., Von, E.E., Altman, D.G., Gotzsche, P.C., Mulrow, C.D., Pocock, S.J., Poole, C., Schlesselman, J.J., Egger, M., 2009. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Gac. Sanit. 23, 158.

Vongpatanasin, W., Mansour, Y., Chavoshan, B., Arbique, D., Victor, R.G., 1999. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. Circulation 100, 497–502.

Voss, P.H., Rehfuess, E.A., 2013. Quality appraisal in systematic reviews of public health interventions: an empirical study on the impact of choice of tool on meta-analysis. J. Epidemiol. Community Health 67, 98–104.

Weisner, C., Schmidt, L., Tam, T., 1995. Assessing bias in community-based prevalence estimates: towards an unduplicated count of problem drinkers and drug users. Addiction 90, 391–405.

Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P., 2013. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. In: 3rd Symposium on Systematic Reviews: Beyond the Basics. Improving Quality and Impact, Oxford, UK, 1/10/2013.

Westover, A.N., McBride, S., Haley, R.W., 2007. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. Arch. Gen. Psychiatry 64, 495–502.

Woo, D., Sauerbeck, L.R., Kissela, B.M., Khoury, J.C., Szaflarski, J.P., Gebel, J., Shukla, R., Pancioli, A.M., Jauch, E.C., Menon, A.G., Deka, R., Carrozzella, J.A., Moomaw, C.J., Fontaine, R.N., Broderick, J.P., 2002. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. Stroke 33, 1190–1195.

Yonetani, M., Huang, C.C., Lajevardi, N., Pastuszko, A., Delivoria-Papadopoulous, M., Anday, E., 1994. Effect of acute cocaine injection on the extracellular level of dopamine, blood flow, and oxygen pressure in brain of newborn piglets. Biochem. Med. Metab. Biol. 51, 91–97.

5.3 REVISIÓN SISTEMÁTICA 3: EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ETA Y LA OCURRENCIA DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

Risk of stroke in prescription and other amphetamine-type stimulants use: A systematic review.

Running title: Amphetamines and stroke: systematic review

Authors: Blanca Iciar Indave, MD, MPH[1], Luis Sordo, MD, MPH, PhD*[1, 2, 3], María José Bravo, MD, PhD[1, 2], Ana Sarasa-Renedo BSc, PhD,[1,2], Sonia Fernández-Balbuena MD, MPH, PhD[1,2], Luis De la Fuente, MD, MPH, PhD[1,2,] Michela Sonego MD, PhD[2], Gregorio Barrio MD, MPH, PhD[4,5]

1. National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain.

2. Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP) Madrid, Spain.

3. Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain.

4. National School of Public Health, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

5. Addictive Disorder Network (RTA), Spain

Corresponding author: Sordo L
National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain
Calle Monforte de Lemos, nº 5. Pabellón 11. Madrid 28029
lsordo@externos.isciii.es

Role of Funding Source and conflict of interest

Writing of the paper was supported by Rio Hortega Contract (CM14/00012) and by Addictive Disorder Network (RTA, in Spanish) number RD12/0028/0018. Gregorio Barrio is supported by the Addictive Disorder Network (RTA). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest: none to declare

Abstract

Introduction and aim:

Amphetamine-type stimulants (ATS) are a putative cause of stroke with high potential of abuse. We aim to systematically review the association between prescription and use of any ATS and ischemic or hemorrhagic stroke.

Design and methods:

To assure a sensitive search strategy a broad definition of ATS was used that includes prescription and over the counter sold stimulants of this chemical family. CochranePlus, EMBASE, IBECS/Lilacs, ISI WOK, Medline, and Scopus databases were searched through January 2016. Three researchers independently reviewed studies for inclusion and data extraction (MOOSE and PRISMA). Validity and bias were appraised.

Results:

Of 3998 articles, four cohort studies (CHS) and eight case-control studies (CCS) were selected; 11 focused on prescribed or over-the-counter ATS. Current ATS users showed a higher ischemic-stroke risk than non-users in two CHS [adjusted rate ratio (aRR):1.6; 95%CI: 1.1, 2.4 and 3.4; 95%CI: 1.1, 10.6]. One study also observed increased risk of hemorrhagic-stroke in former-users vs non-users (aRR: 2.3; 95%CI: 1.3, 4.1). Higher hemorrhagic-stroke risk was also seen in two CCS among women using ATS [adjusted odds ratio (aOR: 16.6; 95%CI: 1.5, 182.2 and 3.9; 95%CI: 1.1, 13.1)]. All-stroke was negatively associated with ATS in a third CCS (aOR: 0.4; 95%CI: 0.2, 0.8) and positively associated in the only study on non-medical ATS use (aOR: 3.8; 95%CI: 1.2, 12.6). Selection bias and uncontrolled confounding were common.

Discussion and conclusions:

This is the first systematic review on the association between ATS and stroke. Limited epidemiological evidence suggests that ATS use increases stroke risk. Possible disparities in ATS effect across stroke type and higher effect in women deserve further clarification. Studies on non-medical ATS use should be a priority.

Key words: amphetamine type stimulants, stroke, review, Phenethylamines, Substance-Related Disorders

Introduction

The expansion of illegal global market for amphetamine-type stimulants (ATS) is of increasing concern. ATS have been firmly established in illicit drug markets worldwide, and their levels of use often exceed those of heroin and/or cocaine [1]. The annual prevalence of ATS use among persons age 12 and older in 2012 was 1.3% in the USA [2], while 2.4 % of those aged 15–34 years in Europe had used ATS during the last year [3]. Some ATS are medications that can be prescribed, such as methylphenidate for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), or sold over-the-counter as diet or cold pills [4]. These substances also can potentially be abused, and the level of misuse has been of increasing concern in public health due to their wide distribution and easy access [1].

Stroke is the second leading cause of death worldwide and the third leading cause of disability-adjusted life-years, with a 19% increase from 1990 to [5] 2010. Most cases are concentrated among elders, but recent publications report an increased incidence of stroke in young adults [6,7], which are associated with higher societal costs compared to older age groups [8]. The incidence of stroke varies by subtype [7]. There is a larger burden of hemorrhagic stroke than ischemic stroke in the young [9,10]. The list of potential stroke etiologies among young adults is extensive, and modifiable risk factors are highly prevalent in this group. According to the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment [11], strokes of undetermined etiology are the most commonly diagnosed in young patients, which suggests the need to investigate the risk factors associated with stroke at these ages [12-14].

Preclinical evidence supports the biological plausibility of ATS as a potential cause of stroke. ATS share similar chemical structure, a similar mechanism of action and similar pharmacological effects, suggesting a possible class effect [15] that could be relevant in stroke etiology. And although there may be differential effects of the different ATS subtypes regarding stroke etiology, the available evidence is in this moment to scarce to possible consider them. The most important underlying mechanisms relating ATS and stroke are based on common actions of these substances on the inflammatory physiopathology of vessels and the cardiac or blood coagulation effects [16-18]. ATS have a sympathomimetic and/or central nervous system (CNS) stimulant action that increases blood pressure and heart rate [19-22] and causes diffuse vasoconstriction [23-25]. ATS also promote hypercoagulable states which can cause thrombotic strokes [23,26], and arrhythmias leading to cardio-embolic strokes [27,28].

ATS use is considered a risk factor for stroke in textbooks of neurology [29], institutional reports [30,31], and scientific narrative reviews [27,32,33]. Epidemiological evidence suggests that cocaine – a stimulant that shares with ATS some mechanisms of action involved in stroke– increases the risk of stroke [34]. Nevertheless, no systematic review has been published on ATS as a putative cause of stroke. We conducted a systematic review of the published epidemiological evidence on the association between ATS and stroke.

Methods

2.1. Definitions

The term "stroke" includes CNS infarction and hemorrhagic stroke (H-stroke) [35]. CNS infarction includes ischemic stroke (I-stroke), transient ischemic attack (TIA), a subtype with less than 24h of clinical symptomatology, and silent forms with no known symptoms. H-stroke includes intracerebral hemorrhage (ICH) and subarachnoid hemorrhage (SAH).

There is no precise or agreed definition of ATS. In the field of substance use disorders, it usually includes amphetamine, dextroamphetamine, methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) [36,37], but chemically [1] or pharmacologically [38], the ATS comprise a much broader group, including several prescription medications, and new psychoactive substances. Sources such as PubChem or DrugInfo [4,39] which offer validated chemical depiction information for the description of substances, use cross-references to identify differences and similarities among these compounds and offer an insight into their complicated ontologies.

We used this information to get a most sensitive definition of ATS. Thus ATS were were considered all those substances with a CNS stimulant or a sympathetic action included in any of the above-mentioned definitions, either in the fields of substance use disorders, chemistry or pharmacology, including dextroamphetamine, methamphetamine, methylphenidate and the group of cathinones. All substances included in the definition of ATS, their classification and a summary of their characteristics are shown in table S1.

2.2. Literature search and study selection

A systematic review was conducted to identify peer-reviewed articles and other sources of data on ATS-related stroke. The study followed the recommendations of the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [40] and the Preferred Reporting Items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [41]. A protocol, available at request, was prepared following these guidelines. The Prisma checklist has been completed (see table S2). Articles published in English, French, German and Spanish between 1980 and January 2016 were included. Tailored search strings were used to search Embase, Medline, Scopus, ISI WOK, Ibecs and Lilacs. The Cochrane library was also consulted. Search strings containing keywords and database-specific terms (MeSH headings, Emtree terms and exploded terms) were designed for the four major topics of amphetamine use, amphetamine-related disorders,

cerebrovascular disorders and stroke. Multiple variations of search themes were combined to produce different sets of results (see table S3). Additional reports were identified from the reference lists of retrieved articles. Two researchers (B.I.I. and L.S.) independently reviewed the available literature and each formed a shortlist of relevant articles and reports. The shortlists were compared and differences resolved by consensus.

2.3 Inclusion and exclusion criteria

Only clinical trials, cohorts studies (CHS) or case-control studies (CCS) focusing on the relationship between ATS (exposure) and stroke (outcome) among non-pregnant persons aged 16 years or more were included. Pre-specified exclusion criteria were as follows: (1) Non-human and molecular studies; (2) Studies exclusively focused on ATS physiology (i.e., imaging studies, subjective response to ATS use), or studies focused on ATS as a neurological trauma treatment approach; (3) Non original research (reviews, editorials, non-research letters, and protocols), (4) Studies that did not provide specific data for stroke or ATS exposure (i.e. studies that analyze cardiovascular deaths without giving values separated for stroke deaths, or studies reporting on stimulant use, without providing data separated data for ATS as a whole, some ATS subgroup or some specific ATS).

2.4. Data extraction

Data were extracted by two researchers (B.I.I., L.S.). Specific details were recorded, including: study location, calendar-period of study, study design, source of participants, participants' selection criteria, sample size, sampling method, data collection methods, participants' socio-demographics characteristics, stroke subtype, exposure details, data collection methods and potential confounders. Whenever possible, adjusted measures of effect or association were considered, including incidence rate ratio (aIRR) or hazard ratio (aHR) in CHS, and odds ratio (aOR) in CCS, together with standard errors or 95% confidence intervals. In addition, we registered frequency measures (prevalence or incidence of ATS use in stroke patients and vice versa) in order to facilitate interpretation of results.

2.5 Assessment of risk of bias in included studies and grading of evidence

Standardized quality assessment forms (ITINERE Quality Assessment Scale for observational studies) were used [33,41]. These were based on the SIGN50 forms [43] and the drug-related checklist by the National Drug and Alcohol Research Centre, Australia [44], and were adapted

for the risk of bias evaluation of selected studies using a "star system" score approach [45]. This assessment includes a general appraisal of external and internal validity and of the biases relevant to observational studies, plus an ad hoc assessment relevant to studies aimed at quantifying the association between stroke and ATS (see S4 and S5). Finally, 13 items for CHS and 11 items for CCS were scored for their presence (score = 1) or absence (score = 0) in each study. Two reviewers (L.S., B.I.I.) independently evaluated all studies, and differences were resolved with participation of two additional researchers (M.J.B., G.B.).

The performance of a meta-analysis to calculate adjusted pooled estimates was ruled out due to the large variation in the definition of outcome variables and in the intensity or time of the exposure.

Results

From the initial 3998 references retrieved and after the exclusion procedure by title+abstract and fulltext reading (see S6), 12 studies met the inclusion criteria (figure 1), four were CHS (all from the United States) and eight were CCS (five from the United States and one each from Mexico, Korea and United Kingdom). One study focused on non-medical ATS use and the remaining studies on ATS prescribed or sold over-the-counter.

All-stroke and ATS use

None of the selected CHS found a significant association between ATS use and all-stroke, whereas the CCS by Pettiti et al. [46] did find a positive statistical relationship.

Schellemann et al. [47,48] performed two non-randomized population-based CHS, on a sample of 219 954 and 297 765 persons respectively. Neither of these studies found an increased risk of stroke among amphetamine initiators (new users) [aHR=0.80 (95%CI=0.44, 1.47)] or atomoxetine initiators [aHR=1.30 (95%CI=0.52, 3.29)] compared to matched non-ATS users. However, the first one (2012) showed an inverse association between high methylphenidate dosage (>20 mg/day) and stroke [aHR=0.36 (95%CI=0.16, 0.81)].

Habel et al. [49] focused on methylphenidate, amphetamine or atomoxetine as primary treatment for ADHD in 150 359 users matched each to two non-users controls. They compared current users (≤90 days since the end of last ATS supply), former user (91 - 364 days) or remote users (>364 days) with non-users. They found no increase in all-stroke risk (aIRR=0.76 (95%CI=0.58, 1.00) for current users, 1.01 (95%CI=0.73, 1.41) for former users, and 0.82 (95%CI=0.63, 1.07) for remote users).

Holick et al. [50] investigated in a sample of 86 205 persons the risk of all-stroke among initiators of prescribed ATS (atomoxetine and other stimulant ADHD treatment) compared to a general population sample. The results were not statistically significant [aHR=0.71 (95%CI=0.34, 1.47)].

The all-female CCS by Petitti et al. [46] focused on the risk of stroke in self-reported amphetamine users and found an aOR of 3.8 (95%CI=1.2, 12.6) for stroke occurrence in amphetamine users in the week before the index date. The study was based on 347 hospital-selected cases and 1021 community-matched controls

Ischemic stroke and ATS use

Two CHS found an increased risk of I-stroke among ATS users. The one by Habel et al. [49] described a slightly increased risk in current methylphenidate users compared to non-ATS-users [aIRR=1.60 (95%CI=1.08, 2.38)]; the limited number of events in former users when stratified by substance precluded other comparisons. Holick et al. [49] found an aHR of 3.44 (95%CI=1.13, 10.60) for TIA among exposed participants compared with the general population.

Derby et al. [51] conducted a CCS nested in a large general population cohort (n=25648) using data with information on patients receiving ATS as anti-obesity drugs. When compared to non-use, no statistically significant association was found between I-stroke and current ATS use [aOR=2.4 (95%CI=0.6, 9.1)], recent ATS use [aOR=1.8 (95%CI=0.2, 16.0)] or past ATS use [aOR=1.0 (95%CI=0.4, 2.1)].

Hemorrhagic stroke and ATS use

Habel et al. [48] found an increased risk for H-stroke (ICH and SAH) among remote ATS users compared to non-users [aIRR=2.34 (95%CI=1.32, 4.14)], but not among current or former ATS users.

Four of the CCS providing outcomes for H-stroke [52-55] were part of the Hemorrhagic Stroke Project, a study with 44 US hospitals. All relied on the same sample and used a structured questionnaire for data collection. Morgenstern et al. [55] concluded that ephedra-containing products are not associated with an increased risk of H-stroke after adjusting for dose and time elapsed between last exposure and stroke onset: ≤32mg/day and three days [aOR=1.00; 95%CI 0.32, 3.11], ≤32mg/day and one day [aOR=1.11; 95%CI 0.34, 3.56], >32mg/day and three days [aOR=3.59; 95%CI=0.70, 18.35], and >32mg/day and one day [aOR=5.89; 95%CI=0.84, 41.33].

The Hemorrhagic Stroke Project by Kernan et al. [54] assessed the effect of phenylpropanolamine-based appetite suppressants or cold remedies on H-stroke; a significant effect for any dose was not found [aOR=1.49; 95%CI=0.84, 2.64), although an increased risk was observed among women for phenylpropanolamine appetite suppressants [aOR=16.58; 95%CI=1.51, 182.21]. No men had been exposed to phenylpropanolamine appetite suppressants. Dose-effect analysis showed a higher risk of hemorrhagic stroke for phenylpropanolamine doses >75mg and exposure 24h before stroke onset [aOR=2.30; 95%CI=0.96, 5.54] than for lower doses [aOR=1.01; 95%CI=0.36, 2.80 p=0.98]. The other studies that came from The Hemorrhagic Stroke Project [52,53] did not report adjusted measures of association.

Beyond The Hemorrhagic Stroke Project, two other CCS focused on the effect of phenylpropanolamine cold remedies and H-stroke. Yoon et al. [56] showed a statistically non-significant overall effect [aOR=2.14; 95%CI=0.94, 4.84], although the effect reached significance in women [aOR=3.86; 95%CI=1.08, 13.80] and showed a significant trend towards increasing risk of H-stroke in more recent (p=0.02), lasting (p=0.01) and intense (higher doses) (p=0.02) exposures. Arauz et al. [57] did not find a significant association when considering exposure in the 12 months previous to H-stroke [aOR=0.95; 95%CI=0.68, 1.34].

Further details on control of confounding and exposure

In general, matching, stratification or sample restriction were used to control for potential confounders. Authors controlled for age and sex, demographics and some also controlled for educational or socioeconomic variables in multivariate analyses. A variety of combinations of clinically relevant variables, cardiovascular risk scores and known risk factors for stroke were added by the different studies to the multivariate analyses in order to adjust the results (see tables 1 and 2). Cigarette smoking and alcohol use were included in most analyses as independent variables, but only three studies [46,50,53] reported the inclusion of other drug use (cannabis, cocaine, hallucinogens and opioid).

All studies but Petitti et al. [46] focused on prescribed pharmaceutical products for ADHD [46-49] or for obesity [50](methylphenidate, amphetamine, atomoxetine, pemoline, dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine), or over-the-counter remedies for cold or appetite suppression (phenylpropanolamine, ephedrine) [51,53,54,56]. Pettiti et al. [46] studied “amphetamine use” and the study was centered on non-medical use. The four selected CHS and the cohort-nested CCS [51] obtained data on exposure from computerized administrative and medical records. Pettiti et al. [46] considered toxicological drug-screens in addition to self-reported use if available, and Yoon et al. [56] confirmed self-reported use by reviewing prescriptions if available. The remaining CCS used self-reported data.

Of the CHS, only Schelleman et al. [48] considered ATS dose in the analysis. Half of the CCS provided information on ATS doses. Similar median doses of phenylpropanolamine (75 mg) were reported by Kernan et al. [54] and Yoon et al. [56]. Arauz et al. [57] reported 150 mg. The only study investigating ephedra-containing products [55] stratified results by dose (≤32 mg and >32 mg).

All studies but three [47,48,52] considered time between exposure and the clinical onset of symptoms. Although all studies clearly differentiated between recent and past exposures, they used a great variety of definitions and categories of the exposure of interest.

No study provided information on compliance. None of the CHS quantified loss to follow-up, nor did they describe the reasons for this. Schelleman et al. [47] and Schelleman et al. [48] considered duration of follow-up in their analysis. Holick et al. [50] performed a secondary analysis with an intent-to-treat approach, but did not describe how missing data were handled.

Discussion

Main findings

This is the first systematic review on the association between ATS use and risk of stroke. Of note is the small number of studies selected: four CHS, eight CCS and no randomized clinical trials. Most of the studies focused on prescribed or over-the-counter ATS; only one study focused on non-medical use of ATS.

I-stroke was positively associated with ATS use in two CHS [49,50]. Likewise, H-stroke was positively associated with ATS in one CHS [49], and showed an increased risk for women in two CCS [54,56]. All-stroke, as a single nosological entity, was positively related with non-medical use in one CCS [46].

All-stroke and ATS use

All-stroke – as one nosological entity – was not related with prescribed ATS in any of the CCS. On the contrary, one of them [46] found an inverse relationship between high methylphenidate dosage and the risk of stroke. Only the all-female CCS study by Pettiti et al. found a higher stroke risk among non-medical ATS users.

When considering the scientific evidence on the relationship between all-stroke and ATS use, several observations should be taken into account.

First, ischemic and hemorrhagic stroke have different etiology and physiopathological mechanisms [58-61], therefore disparities may exist in the nature and direction of the effect of ATS on different types of stroke, and grouping all of them in a single all-stroke category could hinder the detection of an effect or distort the association.

Second, some methodological weaknesses could have biased the results. All CHS admitted that there were significant differences at baseline between the exposed and non-exposed groups. In fact, Habel et al. [49] detected a healthy user bias. In addition, the studies by Schelleman et al. [47,48] had low statistical power due to a very low number of strokes. Furthermore, the authors discuss their finding of an inverse relationship between high methylphenidate dosage and stroke as possibly having been affected by unmeasured confounding: lower dosages were possibly prescribed to the frailest patients, who might have had a greater risk of stroke. Finally, the CCS by Pettiti et al. [46], which found a positive relationship between ATS and stroke, also has some limitations: (1) Its inability to establish a causal link [62], (2) some women used both

cocaine and amphetamines and it was not possible to distinguish between the two, and (3) the study had a small number of cases and controls. It is not easy to establish in which direction such limitations could bias the ATS effect on stroke risk.

Ischemic stroke and ATS use

Ischemic subtype was related with ATS in two of the three CHS focusing on I-stroke. Both [49,50] are appropriate CHS to detect this type of association, but they both may suffer from information bias. They use pharmacy dispensing data, which have shown to be one of the best options for the study of drug exposure in observational studies [63,64]. Nevertheless these data have some limitations, including difficulties in reflecting the adherence to or continuity of ATS use [65,66]. Besides they do not allow identification of concomitant use of other non-prescribed ATS, illicit drugs, or over-the-counter medicinal preparations. Thus, the elevated effect of ATS detected by Holick et al. [50] (HR=3.44) may be due to a higher prevalence of smoking or hypertension in their sample of persons diagnosed with ADHD [67,68]. Within these limitations, these studies provide reasonable evidence that ATS can increase the risk of I-stroke.

Hemorrhagic stroke and ATS use

The effect of ATS use on H-stroke was studied in one CHS [49], which only found a moderately elevated risk in persons with remote use of ADHD medications. This result is not at all consistent with the lack of association detected for more recent use and is not discussed by the authors. It may be due to residual confounding caused by use of other medications and/or drugs of abuse.

Of the six CCS selected, Kernan et al. [54] found a very high risk of H-stroke in women using phenylpropanolamine appetite suppressants (aOR 16.58). Despite questions about this association [69] and the fact that it was based on only 6 exposed cases and 1 exposed control, it resulted in some phenylpropanolamine appetite suppressants being taken off the market [70]. In fact, none of the other three studies from The Hemorrhagic Stroke Project managed to replicate these results [52,53,55]. The Hemorrhagic Stroke Project has other methodological limitations that should be kept in mind: possible selection bias, compounded by low response rates (54% for cases and 36% for controls) and differences in the interview methodology in cases and controls.

The remaining two CCS [56,57] replicated the study of Kernan et al. [54]. Yoon et al. [56] found an effect in women (almost 4 times greater risk of H-stroke in users than in non-users), but not in men, which may have been related to the low power of the study. The exclusion of serious cases of stroke could have biased the results towards the null, compounding the lack of study power and hampering the detection of associations of small magnitude. This may be why the results for high doses or more recent use were not statistically significant, even though a sub-analysis of trends showed that the risk tended to increase with more recent exposure and higher doses. The CCS by Arauz et al. [57] did not find any association. The failure to stratify by periods of ATS exposure, instead grouping together all exposures in the last 12 months, could have biased the results towards the null. The evidence on an elevated risk of H-strokes among ATS users is based on the positive results of two CCS – the two of them in women –, although the results by Kernan et al. [54] should be considered with special caution.

Considerations on the study of ATS misuse

All the selected studies, except for that of Pettiti et al. [46] were made considering prescription ATS or those sold over-the-counter. And a relevant number [51-54,56,57] of these focus on ATS as phenylpropanolamine that is already banned in countries as EEUU, Canada or part of the European Union. Despite the relatively widespread recreational use of illicit ATS throughout the world [2,3,37], such a relationship has hardly been studied in samples of these types of users. The therapeutic use of ATS (e.g. methylphenidate for ADHD or phenylpropanolamine as a cold remedy) can be an advantage in terms of the availability of evidence on their effect on health. However, despite the common underlying physiopathology of ATS, great caution should be taken when extrapolating the results of the selected studies to recreational users of methamphetamine, MDMA or other ATS [71]. Studies like those selected in this review are no substitute for studies of non-medical or illegal use given the probable differences in the conditions of consumption, purity, dose, polydrug use or users' comorbidities. Among persons who use ATS for recreational purposes, the prevalence of use of other stimulants or psychoactive substances (alcohol, tobacco, cocaine, opiates) is probably higher than in those who use them under prescription, as are the doses of ATS [72]. This review, which used a highly sensitive definition of ATS, confirms the lack of high quality studies on the neurological complications associated with the recreational use of ATS as well as on its use to improve intellectual or physical performance.

Strengths and limitations

The broad definition of ATS that we used obviously limited our capacity to reach conclusions, but, having confirmed the lack of a conclusive body of evidence; it became a strength since it allowed us to summarize the little available evidence. *This review has been made taking into account that ATS share similar chemical characteristics and mechanisms of action, so they probably also have a common class effect on stroke etiology. Under this assumption, the results could be somewhat generalizable to ATS that have not been studied. However, new studies are needed, particularly focusing on the most frequently used ATS for recreational purposes.*

Although our review, like many others, may have been subject to publication bias since studies with negative results are less likely to be published [73,74], we were able to identify some studies reporting negative findings. Three of the selected articles [46,49,54] mention that they were funded by public institution grants, and most do not disclose possible conflicts of interest of the authors. Thus, it was not possible to assess the potential influence of the funding institutions or the authors´ interests in most of the included studies.

Conclusions

The evidence on the elevated risk of ischemic or hemorrhagic strokes among current ATS user's vs non users is based on two CHS and two CCS, respectively. All-stroke, as one global entity, was also related to ATS use in the only study selected that focused on non-medical ATS use. Thus an association between ATS use and stroke has been noted, but based on a small body of evidence with a huge risk of bias. Further research is warranted for the following main reasons: (1) only one CCS focused on non-medical or illegal use of ATS, and (2) it is unclear whether the higher risk of stroke among women using ATS is a gender-specific vulnerability. Future research on the association between ATS use and strokes should note that the use of all-stroke as the only outcome category is not advisable.

The potentially higher risk of stroke among extensive groups of recreational ATS users deserves further investigation. The confirmation of different ATS as stroke risk factors would require a large, well-designed CHS in a young-to-middle aged population with a valid, precise and comparable measurement of ATS use. Although more realistic would probably be the design of CCS, even considering the need of large samples. In both cases, studies with good methodological quality are needed to avoid the problems found in this and similar reviews [35]: problems relating to selection and information bias and lack of adjustment for potential confounding variables, such as clinical characteristics of stroke, history and level of use of all types of ATS and other legal or illegal substances, as well as other stroke risk factors like hypertension, obesity or coagulation disorder.

Acknowledgements

We are grateful to Cristina Fraga and Virginia Jimenez from the team of the National Library of Health Sciences, Carlos III Health Institute (Madrid). Thanks also to David Carrion for his help with pharmaceutical definitions, to Mónica Ruiz for helping with the document search and to Kathy Fitch for translation and comments.

References

1. UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2014. Vienna: United Nations publications; 2014. Available at: http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf. (accessed June 2016)

2. UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2015. New York, USA:United Nations publications; 2015. Available at: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf. (accessed July 2016)

3. EMCDDA. European Drug Report. Trends and developments. Luxembourg:Publications Office of the European Union; 2015. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001ENN.pdf. (accessed July 2016)

4. The PubChem Project. Drug Information Portal. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ (accessed September 2016)

5. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes C M, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health 2013;1:e259-e281.

6. Marini C, Russo T, Felzani G. Incidence of Stroke in Young Adults: A Review. Stroke Research and Treatment 2010;2011:1-5.

7. Smajlovic DÅ. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. Vasc Health Risk Manag 2015;11:157-64.

8. Ellis C. Stroke in young adults. Disabil Health J 2010;3:222-4.

9. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. Stroke Res Treat 2011;2011:209370.

10. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. WHO Discussion Paper. Geneva:World Health Organitation (WHO); 2006. Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestroke.pdf (Accessed September 2016)

11. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

12. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. Ann Neurol 2011;70:713-21.

13. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Lesson of the week: intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. BMJ 2000;320:1322-4.

14. Minino AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. Natl Vital Stat Rep 2011;59:1-126.

15. Soares I, Carneiro AV. Drug class effects: definitions and practical applications. Rev Port Cardiol 2002;21(9):1031-42.

16. De Silva DA, Wong MC, Lee MP, Chen CL, Chang HM. Amphetamine-associated ischemic stroke: clinical presentation and proposed pathogenesis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2007;16:185-6.

17. Wang AM, Suojanen JN, Colucci VM, Rumbaugh CL, Hollenberg NK. Cocaine- and methamphetamine-induced acute cerebral vasospasm: an angiographic study in rabbits. AJNR Am J Neuroradiol 1990;11:1141-6.

18. Wooten MR, Khangure MS, Murphy MJ. Intracerebral hemorrhage and vasculitis related to ephedrine abuse. Ann Neurol 1983;13:337-40.

19. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. J Psychopharmacol 2013;27:479-96.

20. Pérez Pérez H, Rubio C, Martín RE, Hardisson A. Toxicología de las drogas de síntesis. Revista de Toxicología 2003;20:182-6.

21. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. The impact of oral phenylpropanolamine on blood pressure: a meta-analysis and review of the literature. J Hum Hypertens 2005;19:643-52.

22. Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:253-9.

23. Fitzgerald KT, Bronstein AC. Adderall(R) (amphetamine-dextroamphetamine) toxicity. Top Companion Anim Med 2013;28:2-7.

24. Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter? CNS Drugs 2012;26:245-68.

25. Kiyatkin EA, Kim AH, Wakabayashi KT, Baumann MH, Shaham Y. Critical role of peripheral vasoconstriction in fatal brain hyperthermia induced by MDMA (Ecstasy) under conditions that mimic human drug use. J Neurosci 2014;34:7754-62.

26. Gebhard C, Breitenstein A, Akhmedov A, Gebhard CE, Camici GG, Luscher TF, Tanner FC. Amphetamines induce tissue factor and impair tissue factor pathway inhibitor: role of dopamine receptor type 4. Eur Heart J 2010;31:1780-91.

27. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. Brain Behav 2011;1:44-54.

28. Jacobs W. Fatal amphetamine-associated cardiotoxicity and its medicolegal implications. Am J Forensic Med Pathol 2006;27:156-60.

29. Adams HP. Ischemic Cerebrovascular Disease. USA:2001.

30. Global SMART Programme, UNODC. Patterns and Trends of Amphetamine-Type Stimulants and Other Drugs:Challenges for Asia and the Pacific. Viena, 2013, United Nations Office on Drugs and Crime.

31. Grund JP, Coffin P, Jauffret-Roustide M, Dijkstra M, de Bruin D, Blanken P. The fast and furious — cocaine, amphetamines and harm reduction. In: European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (Ed.), Harm reduction: evidence, impacts and challenges. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg, 2010191-232.

32. Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. West J Med 1999;170:214-9.

33. Fonseca AC, Ferro JM. Drug abuse and stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 2013;13:325.

34. Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. Drug Alcohol Depend 2014;142:1-13.

35. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:2064-89.

36. EMCDDA-Europol joint publications. Methamphetamine. A European Union perspective in the global context. Luxembourg:Office for Official Publications of the European Communities; 2009. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/542/Methamphetamine_final_163584.pdf. (Accessed July 2016)

37. UNODC. 2014 Global Synthetic Drugs Assessment Amphetamine-type stimulants and new psychoactive substances. New York, USA:United Nations Office on Drugs and Crime; 2014. Available at: https://www.unodc.org/documents/scientific/2014_Global_Synthetic_Drugs_Assessment_web.pdf. (Accessed August 2016)

46. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology 1998;9:596-600.

47. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, Cziraky MJ, Strom BL, Hennessy S. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. AJP 2012;169:178-85.

48. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, Cziraky MJ, Strom BL, Hennessy S. Amphetamines, Atomoxetine and the Risk of Serious Cardiovascular Events in Adults. Plos One 2013;8.

49. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, Cheetham TC, Quinn VP, Dublin S, Boudreau DM, Andrade SE, Pawloski PA, Raebel MA, Smith DH, Achacoso N, Uratsu C, Go AS, Sidney S, Nguyen-Huynh MN, Ray WA, Selby JV. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA 2011;306:2673-83.

50. Holick CN, Turnbull BR, Jones ME, Chaudhry S, Bangs ME, Seeger JD. Atomoxetine and cerebrovascular outcomes in adults. J Clin Psychopharmacol 2009;29:453-60.

51. Derby LE, Myers MW, Jick H. Use of dexfenfluramine, fenfluramine and phentermine and the risk of stroke. Br J Clin Pharmacol 1999;47:565-9.

52. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. Stroke 2003;34:1375-81.

53. Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. Stroke 2005;36:1881-5.

54. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. New Engl J Med 2000;343:1826-32.

55. Morgenstern LB, Viscoli CM, Kernan WN, Brass LM, Broderick JP, Feldmann E, Wilterdink JL, Brott T, Horwitz RI. Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke. Neurology 2003;60:132-5.

56. Yoon BW, Bae HJ, Hong KS, Yoon BW, Bae HJ, Hong KS, Lee SM, Park BJ, Yu KH, Han MK, Lee YS, Chung DK, Park JM, Jeong SW, Lee BC, Cho KH, Kim JS, Lee SH, Yoo KM. Phenylpropanolamine contained in cold remedies and risk of hemorrhagic stroke. Neurology 2007;68:146-9.

57. Arauz A, Velasquez L, Cantu C, Nader J, Lopez M, Murillo L, Aburto Y. Phenylpropanolamine and intracranial hemorrhage risk in a Mexican population. Cerebrovasc Dis 2003;15:210-4.

58. Caplan LR, Arenillas J, Cramer SC, Joutel A, Lo EH, Meschia J, Savitz S, Tournier-Lasserve E. Stroke-Related Translational Research. Arch Neurol 2011;68:1110-23.

59. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL, Coull B, Easton JD, Gomez CR, Helgason CM, Kase CS, Pullicino PM, Turpie AG. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Etiology of stroke. Stroke 1997;28:1501-6.

60. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Hemostatic and Inflammatory Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in a Pooled Cohort. Stroke 2008;39:2268-73.

61. Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. Mol Neurodegener 2011;6:11.

62. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011;64:407-15.

63. Andersen M. Research on drug safety and effectiveness using pharmacoepidemiological databases. J Intern Med 2014;275(6):548-50.

64. Tobi H, van den Heuvel NJ, de Jong-van den Berg LT. Does uncollected medication reduce the validity of pharmacy dispensing data? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13(7):497-500.

65. Florentinus SR, Souverein PC, Griens FA, Groenewegen PP, Leufkens HG, Heerdink ER. Linking community pharmacy dispensing data to prescribing data of general practitioners. BMC Med Inform Decis Mak 2006;6:18.

66. Gregoire J, Moisan J. Measuring adherence: prescription versus dispensing administrative data. Drug utilization research. Methods and applications.West Sussex, UK.: Wiley Blackwell; 2016. p. 370-80.

67. Hodgkins P, Montejano L, Sasane R, Huse D. Cost of illness and comorbidities in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. Prim Care Companion CNS Disord 2011;13.

68. McClernon FJ, Kollins SH. ADHD and smoking: from genes to brain to behavior. Ann N Y Acad Sci 2008;1141:131-47.

69. Stier BG, Hennekens CH. Phenylpropanolamine and hemorrhagic stroke in the Hemorrhagic Stroke Project: a reappraisal in the context of science, the Food and Drug Administration, and the law. Ann Epidemiol 2006;16:49-52.

70. Fleming GA. The FDA, regulation, and the risk of stroke. N Engl J Med 2000;343:1886-7.

71. UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. Preventing amphetamine-type stimulant use among young people. A policy and programming guide. Vienna: United nations Publications; 2007. Available at: https://www.unodc.org/pdf/youthnet/ATS.pdf (Accessed Jube 2016)

72. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. Drug Alcohol Depend 2014;143:11-21.

73. Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. AIDS Educ Prev 1997;9:15-21.

74. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, Hing C, Kwok CS, Pang C, Harvey I. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol Assess 2010;14: n.8.

6 DISCUSIÓN

6.1 Discusión de los resultados

Debido a los diferentes aspectos que se deben considerar a la hora de interpretar los resultados, se discutirán inicialmente los obtenidos en cada revisión sistemática, respondiendo así a los objetivos específicos.

Posteriormente se discutirán por separado resultados considerando los distintos psicoestimulantes y complicaciones neurológicas estudiadas, respondiendo así al objetivo general. Esto permitirá resumir de manera eficaz la evidencia obtenida, realizar recomendaciones relevantes para la práctica clínica y la salud pública, y discutir las necesidades futuras de investigación.

6.1.1 Discusión de resultados de la revisión sistemática 1: consumo cocaína y crisis convulsivas

Respondiendo al objetivo específico 1: evaluar la evidencia científica disponible en estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el consumo reciente de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas.

Esta fue la primera revisión sistemática realizada en la literatura para recoger y evaluar la evidencia científica sobre una posible asociación entre consumo de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas. Los resultados sugieren que pese a los claros indicios de asociación procedentes de la investigación básica, continúa sin existir evidencia científica suficiente para afirmar que existe una asociación entre el consumo de dicha droga y las crisis convulsivas.

Esta situación se explica por la escasez de estudios clínico-epidemiológicos publicados centrados en esta asociación y por la baja calidad metodológica de los mismos. En ellos no se han utilizado diseños y métodos adecuados para testar hipótesis de causalidad. A pesar de que en los criterios de inclusión se

daba prioridad a estudios que proporcionan medidas de asociación, de los 23 estudios seleccionados, ninguno presentaba un diseño longitudinal y solo se encontró uno de casos y controles. Sin embargo, este último no halló que el uso de cocaína (independientemente de en qué momento se realizara el consumo en relación a la crisis convulsiva) fuese un factor de riesgo para las crisis convulsivas, una vez ajustados los resultados por uso de alcohol, heroína y marihuana. El hecho de que solo se encontrara un estudio con calidad metodológica superior a un diseño transversal debe considerarse un resultado en sí. Además, debemos considerar que este estudio de casos y controles (373) tiene limitaciones metodológicas que pueden haber infraestimado una posible relación, por ejemplo, falta de aparejamiento de casos y controles, y consumo de cocaína autoreferido. Aunque más adelante se hará referencia a (y se aportarán ideas para evitar) esta última limitación, no debemos olvidar que en cualquier investigación centrada en el consumo de drogas ilegales en general y la cocaína en particular, la validez de los datos de "consumo" es limitada. Su empleo lleva aparejado connotaciones sociales negativas y no podemos pensar que aquellos que reconocen haber tomado cocaína son los únicos que lo han hecho. Hasta con otras drogas legales como el alcohol se ha descrito una importante discrepancia entre el volumen realmente consumido y el que se reconoce consumir (374). Con independencia de todo lo anterior, y redundando en el resultado que en sí mismo significa esta carencia de estudios de calidad, un solo estudio aislado jamás se podría considerar suficiente evidencia (375;376).

Tampoco los estudios transversales seleccionados encontraron evidencia de una posible relación. Claro está que los estudios transversales solo podrían aspirar a describir el uso de cocaína y las crisis convulsivas como factores relacionados, ya que su diseño no permite realizar inferencias sobre posibles asociaciones. Pero aun así y a falta de otros datos, se decidió su inclusión en la presente revisión basándose en que sus resultados pueden constituir indicios para iniciar ulteriores estudios más dotados para aportar evidencia sobre esta posible asociación. Los estudios transversales seleccionados describen un cuadro en el cual la prevalencia de crisis convulsivas en admitidos a tratamiento en hospitales por complicaciones relacionadas con el uso de cocaína es similar a la hallada para población general en USA (377), y la

prevalencia del uso de cocaína entre los admitidos por crisis convulsivas a hospitales, similar a los que utilizan servicios de urgencias por cualquier otro motivo (378). Es decir, ni parece que la cocaína provoque mayor aparición de crisis convulsivas, ni que tras la ocurrencia de crisis convulsivas esté con mayor frecuencia el consumo de cocaína. Estos datos concuerdan además con los datos proporcionados en EEUU a nivel nacional para visitas a urgencias por uso de cocaína y crisis convulsivas (379), y eso pese a las limitaciones que presentaban estos estudios como por ejemplo una más que probable subestimación de crisis convulsivas debido a que no todas las personas que las sufren acuden a hospitales. En cuanto a los estudios seleccionados procedentes de centros de toxicología (380;381), solo incluyen crisis convulsivas notificadas, por lo que suponemos que existe una subestimación de casos aún mayor debida a que la notificación dependerá de la gravedad de la crisis convulsiva, la experiencia del médico o la disponibilidad de un protocolo que así lo indique.

No obstante, a la hora de considerar estos hallazgos debemos añadir el hecho de que una asociación entre el uso de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas es biológicamente plausible y que esta plausibilidad sí que es avalada por estudios preclínicos y descripciones de casos clínicos. De hecho, algunas descripciones de casos de body packers (382-384) y de investigación en animales (345;385;386) sugieren una relación causa-efecto entre uso de cocaína a altas dosis y crisis convulsivas, aunque resulta imposible concluir que esto sucede también a dosis más bajas y en consumos habituales y crónicos. No obstante, algunos indicios de fenómenos fisiopatológicos relacionados demostrados en estudios de investigación básica, como el fenómeno Kindling y sus consecuencias fisiológicas, merecen ser mejor estudiados (347;387).

En resumen, no disponemos de estudios clínico-epidemiológicos con suficiente calidad metodológica para afirmar que el uso prolongado o agudo de cocaína causa crisis convulsivas (375). Y esto es así pese a que se afirma en libros de texto (388;389) e informes médicos (390;391) que existe una

relación causal entre el uso de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas, lo que puede estar fomentando que se abandone la consideración e investigación de otros posibles factores de riesgo o causas de crisis convulsivas o epilepsia, cuando el paciente menciona el uso de cocaína. Habría que hacer una profunda reflexión en referencia a esto último, ya que la mera descripción de casos bajo ningún concepto supone la asunción de la existencia de una relación causa efecto. No obstante, vemos a través de esta revisión que muchos libros de texto, compendios científicos de referencia para clínicos y estudiantes, sí lo hacen. Detrás de afirmaciones de causalidad en ocasiones simplemente se referencian estudios basados en casos muy puntuales. Y aunque estos son casos útiles en la cadena de investigación, qué duda cabe, presentan innumerables limitaciones que van más allá de las ya señaladas al referirnos a las de los estudios transversales.

6.1.1.1 Limitaciones y aspectos metodológicos

Esta RS, al igual que otras realizadas utilizando datos publicados, presenta riesgo de sesgo de publicación y por lo tanto de sobrerrepresentar los estudios con resultados positivos. Aunque dada la falta de evidencia hallada, este sesgo no parece haber afectado a nuestra RS.

La principal limitación de esta RS, como ya se ha dicho, es el pequeño número de artículos que cumplían los criterios de inclusión, pese a utilizar criterios muy amplios. También la baja calidad metodológica de estos y su diseño inadecuado para dar respuesta a la pregunta de investigación. Adicionalmente los artículos seleccionados presentan un riesgo importante de sesgo de información. Ya ha quedado indicado que el estatus ilícito de la cocaína aumenta la probabilidad de que los datos autoreferidos infraestimen su consumo (378). No obstante la detección toxicológica tampoco es del todo fiable, ya que puede llevar a sobrestimación por detección días después del consumo de cocaína. La cocaína puede ser detectada en orina hasta 72 horas después (existiendo técnicas que han prolongado este

tiempo hasta las 98 horas y más (38)). Es, por lo tanto, la combinación del uso de definiciones imprecisas de consumo de cocaína (sin especificar frecuencia, dosis, duración y vía de administración) y la falta de consideración de adulterantes, junto con una medición inexacta y la falta de ajuste por estos y otros potenciales factores de confusión, lo que aumenta la probabilidad de sesgos y compromete los resultados de los estudios seleccionados en esta RS. Así, por ejemplo, el único estudio que describe una mayor incidencia de crisis convulsivas (392) presenta resultados comprometidos, ya que su hallazgo se basa en comparación del uso de crack con el de cocaína en polvo, y además sin considerar la dosis o el uso de otras sustancias. Solo un estudio ajustó por edad y sexo, describiendo una ratio de 2:1 de crisis convulsivas en mujeres comparado con hombres (341).

Y al igual que con el uso de cocaína, las definiciones y formas de registro de crisis convulsivas utilizadas también resultan cuestionables, como por ejemplo la validez de crisis convulsivas autoreferidas (392;393). Esto limita seriamente la interpretación de los resultados, ya que no resulta posible diferenciar por el tipo de crisis convulsivas. Además, no todas las crisis convulsivas tienen misma probabilidad de ser atendidas en los servicios de urgencias, presentando los primeros episodios mucha mayor probabilidad de ser atendidos a este nivel. Y por supuesto, falta por esclarecer el papel de la cocaína generando crisis convulsivas en personas con antecedentes de crisis convulsivas, así como de qué manera pudiera existir interacción con otros factores de riesgo que disminuyen el umbral convulsivo, como el estrés, la actividad física, el ayuno, los estímulos visuales o la fiebre (394). Además, es frecuente consumir otras sustancias al mismo tiempo que cocaína (14;102), sobre todo alcohol. El alcohol por ejemplo parece reducir el umbral convulsivo (395), resultando relevante desde un punto de vista de salud pública, indicar si este efecto se ve agravado por el consumo concomitante de cocaína. La estimulación que se obtiene con la cocaína se ve prolongada y matizada por el alcohol al formarse el etilenglicol durante un consumo simultáneo y se ha relacionado con frecuencia el abuso de alcohol con el uso de cocaína (11;396;397). Finalmente, no podemos dejar de considerar que la mayoría de usuarios de cocaína llevan un estilo de vida menos saludable que la población general, y probablemente existen factores ligados a dicho estilo de vida que

pueden actuar como confusores o modificadores del efecto de la relación entre el uso de cocaína y la ocurrencia de crisis convulsivas.

Finalmente, es justo señalar las dificultades que comporta la investigación de la posible asociación entre el consumo de cocaína y las crisis convulsivas. En los siguientes apartados se retomarán estas dificultades y se aportarán algunas ideas para sortearlas.

6.1.2 Discusión de resultados de la revisión sistemática 2: consumo cocaína y enfermedades cerebrovasculares

Respondiendo al objetivo específico 2: evaluar la evidencia científica disponible en estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el consumo reciente de cocaína y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

También en este caso fue la primera revisión sistemática de la literatura científica realizada con el fin de resumir la evidencia científica existente para una posible asociación entre consumo de cocaína y la ocurrencia de ECV. Se encontró que, pese a que el uso de cocaína es mencionado reiteradas veces por diversas fuentes como factor de riesgo para ECV (398-400), estas fuentes no consideran los estudios adecuados o los que consideran presentan limitaciones metodológicas que impiden llegar a la firme conclusión de que existe una asociación causal. La revisión sistemática realizada mostró que se requiere continuar investigando esta relación para llegar una conclusión, pese a existir en este caso claros indicios que señalan la existencia de una relación entre el uso de cocaína y la aparición de ECV.

Nuevamente encontramos escasez de estudios publicados para la asociación investigada, con ausencia total de estudios de cohortes y el uso de metodologías/diseños inadecuados para el estudio de

esta asociación. Por este motivo y con el fin de garantizar la inclusión de toda la evidencia disponible, se decidió incluir en esta revisión sistemática también estudios transversales que seleccionaran un grupo control libre de ECV y proporcionaran medidas de asociación, aun cuando estos estudios no puedan demostrar causalidad por sus limitaciones metodológicas. Pero aun incluyendo la evidencia procedente de estos trabajos, los hallazgos se basan en un número pequeño de estudios, que en general presentan una calidad metodológica moderada. En total se seleccionaron nueve estudios; siete casos y controles y dos transversales con grupo control. Estos proporcionaron en total cinco Odd Ratio ajustadas que mostraban un riesgo elevado de ECV o arterioesclerosis en usuarios de cocaína (Rango de aOR: 2.0-19.7) (401-404). Tres de estas aOR proceden de estudios de casos y controles y las dos restantes de estudios transversales, con las limitaciones ya señaladas consustanciales a este último diseño. La heterogeneidad de los estudios no permitió metaanalizar los resultados. No solo el diseño de los artículos seleccionados era heterogéneo, sino que existía una enorme variabilidad en la medida tanto de la exposición como de la enfermedad, así como en el control de posibles factores confusores, ámbito geográfico y análisis de resultados.

Si analizamos la relación entre ECV como una sola entidad nosológica, Pettiti et al. (402) encontró un riesgo 14 veces superior en mujeres jóvenes consumidoras de cocaína en comparación con las no consumidoras, aunque puede tratarse de un efecto mixto de varias drogas ya que en este estudio varias mujeres informaron haber consumido cocaína y anfetaminas (el artículo no proporciona número/porcentaje, solo menciona el hecho) (240;398). Si además consideramos el reducido número de usuarias de cocaína hubiesen consumido también anfetaminas, sería suficiente para sesgar el efecto. De hecho el estudio halló una aOR más baja para anfetaminas, aunque eso no elimina la incertidumbre metodológica. El efecto combinado de estos estimulantes también resulta de interés, pero no fue medido adecuadamente y se discutirá más adelante. Este estudio obtuvo datos sobre la exposición mediante entrevista y revisión de historias clínicas para los casos y solo mediante entrevista para los controles. Esto puede haber sobrestimado el efecto, aunque para explicar todo el exceso de riesgo detectado en los casos la subestimación del uso de cocaína en los controles debería haber sido de gran magnitud (405). En general

este estudio presenta buena calidad metodológica, avalada por el hecho de que se seleccionaron controles aleatorios de la comunidad, se emparejaron con los casos y además se intentó mantener una relación temporal estrecha entre las mediciones de la exposición y la enfermedad.

El estudio forense seleccionado (401) también apoya la hipótesis de que el uso de cocaína contribuye a la aparición de ECV isquémicas (406), aunque no puede establecer una relación directa con ECV al centrarse en la observación de arterioesclerosis en arterias cerebrales como posible etiología de ECV, en vez de en la ocurrencia de ECV. No fue posible descartar o confirmar la existencia previa de patología cerebrovascular, y no se realizó un adecuado control de factores confusores como la presencia de hábito tabáquico, u otras enfermedades relevantes, ya fuesen cerebrovasculares o sistémicas. No obstante, sí se intentó reducir el sesgo estudiando grupos con un estilo de vida menos saludable, estratificando los resultados por causa de muerte, y excluyendo los fallecidos con pruebas toxicológicas positivas a anfetaminas, morfina o metadona.

Finalmente en el estudio de Broderick et al. (407) se observó una OR cruda elevada que parece indicar la existencia de una relación entre el uso de cocaína y la aparición de ECV hemorrágica secundaria a aneurismas, pero sin proporcionar medidas ajustadas. Como el estudio además presentaba un tamaño muestral bastante pequeño, estos resultados resultan cuestionables y no pueden ser considerados concluyentes (367). La exclusión de casi la mitad de los casos de ECV elevó además considerablemente el riesgo de sesgo de supervivencia, sobre todo si consideramos el consumo de cocaína como un factor pronóstico, ya que la frecuencia de exposición entre casos se puede haber visto distorsionada. Esto sucedería si hubiesen fallecido o quedado discapacitados más usuarios de cocaína con ECV, ya que los casos restantes mostrarían una menor frecuencia de uso de cocaína (367;405). Y es que resulta muy posible que el uso reciente de cocaína sea un factor determinante del pronóstico (408). Finalmente, en este estudio no se consideró el uso de otras sustancias como potenciales factores de confusión. Otros estudios seleccionados no hallaron asociación estadísticamente significativa (147;408-411).

Quereshi et al. en dos de sus estudios (147;411) no pudieron demostrar una relación entre el uso de cocaína y hemorragia subaracnoidea en una muestra muy similar a la de afroamericanos que utilizaron en otro estudio (403) y que sí halló una asociación entre el uso de cocaína y la hemorragia intracerbral. Los resultados de los dos primeros estudios pueden haberse debido a una falta de potencia estadística, o el resultado positivo del otro estudio haber sido consecuencia de un enfoque más eficiente al investigar una población con mayor prevalencia de ECV que la población de raza blanca (406;412). Además, en el estudio de base poblacional (147) puede haberse recogido mal la exposición debida, de nuevo, al estigma social que presenta el uso de cocaína (405). Además, este estudio presenta un riesgo elevado de sesgo de selección dado que los usuarios de cocaína asiduos suelen estar subrepresentados en encuestas domiciliarias (413) y el uso de cocaína puede estar asociado a casos de ECV más graves, imposibles de recoger en estas encuestas. Finalmente, hay que señalar que los intervalos de confianza amplios de las medidas de este estudio muestran una clara falta de potencia estadística. Otro estudio de casos y controles previo de Quereshi et al. (410) no halló asociación entre el uso de crack y la ocurrencia de ECV. Pero ese estudio presentaba un elevado riesgo de sesgo de selección ya que se obtuvieron controles a partir de ingresos hospitalarios, sin considerar que estos pueden haber estado parcialmente relacionados con la exposición (405), o sea el uso de cocaína. Este hecho podría explicar la alta prevalencia de uso de crack descrita en el grupo de los controles y estar sesgando los resultados, desviando la aOR hacia cero. Además faltaba información sobre la exposición al crack en un porcentaje elevado de casos y de controles, lo que probablemente disminuyó la potencia estadística del estudio (367;405). Esta falta de potencia resulta patente cuando los autores no fueron capaces de detectar en este trabajo una serie de condiciones ampliamente reconocidas como factores de riesgo (414), como el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y los antecedentes de diabetes mellitus. También es probable que otro estudio seleccionado, el estudio de Feldman et al. (409) tuviera un tamaño muestral demasiado pequeño para estudiar esta relación. Debido a la baja prevalencia de uso de cocaína en población general comparada con otros factores de riesgo, el estudio de esta asociación requiere un tamaño muestral considerable. Por todo esto no se puede descartar

que exista una asociación y que la falta de resultados positivos en estos estudios se deba a causas similares, probablemente relacionadas con alguno de las limitaciones descritas.

En cuanto a los subtipos de ECV, se seleccionaron dos estudios que aportaron evidencia de asociación entre la ocurrencia de ECV hemorrágica y el consumo de cocaína. Uno es un estudio de casos y controles (403) realizado en jóvenes afroamericanos y limitado a hemorragia intracerbral, y que presenta serias limitaciones metodológicas que cuestionan los resultados positivos que describe. Por ejemplo, no se buscó confirmación toxicológica del uso de cocaína autoinformado y tampoco se describieron todos los detalles de la selección de controles a partir del "Third National Health And Nutrition Examination Survey" (NHANES III). Y es que este método de selección de controles resulta cuestionable, ya que las poblaciones de difícil acceso suelen estar infrarrepresentadas en estas encuestas domiciliarias, y esto puede haber contribuido a una sobrestimación de la asociación detectada en este trabajo (413). Aunque hay que reconocer que al obtener los datos de los casos de registros hospitalarios se incluyeron muertes intrahospitalarias (41%), reduciendo así el riesgo de sesgo de Neyman por muertes precoces (413) en comparación con estudios que obtienen datos por entrevista (405). Y además, se detectaron problemas en el control de potenciales factores confusores del estudio. Por ejemplo, parece dudoso que la única inclusión en los análisis ajustados del estado de aseguramiento sanitario sirva para controlar todas las diferencias socioeconómicas entre los casos afroamericanos y los participantes de NHANES III. Además, hechos como la elevada prevalencia de HTA en población afroamericana (407) y también de uso de cocaína en algunos subgrupos de esta población (147;415), sugieren que persiste la necesidad de estudiar esta asociación en este grupo étnico considerando y controlando adecuadamente todos los puntos anteriormente mencionados.

El segundo estudio que aporta evidencia para esta asociación es de Westover et al. (404) y analiza todos los diagnósticos de ECV hemorrágica en una muestra amplia de registros de altas hospitalarias. Sus principales debilidades son el empleo de una definición de "abuso y dependencia de drogas" de

cuestionable validez, el hecho de que aunque realice un análisis multivariante no ajuste por sexo, el que carezca de confirmación toxicológica del consumo autoinformado (416;417) y que obtenga sus datos de registros hospitalarios administrativos con poca validez externa. Además, se incluyeron en el análisis tanto casos no fatales como muertes intrahospitalarias. No obstante, a diferencia de los demás estudios seleccionados este si controló en su análisis por el consumo de otras drogas ilícitas. Y a favor de la calidad de este estudio también se debe considerar que se realizó en una muestra grande y se utilizaron códigos ICD-9-CM para clasificar tanto la exposición como la enfermedad. Debido a su diseño transversal resulta imposible que este estudio proporcione evidencia concluyente de una asociación causal. Pero aun considerando las limitaciones de este diseño para detectar el sentido de la asociación, resulta altamente improbable que una ECV lleve a un aumento en el consumo de cocaína, por lo que estos resultados aportan una evidencia que conviene considerar cuando se evalúa la relación entre el uso de cocaína y la aparición de ECV hemorrágicas.

La evidencia disponible para una asociación entre el uso de cocaína y la ocurrencia de ECV isquémicas se basa exclusivamente en los resultados del ya mencionado estudio transversal (404), con las limitaciones descritas.

En resumen, el uso de cocaína es un factor modificable que tiene potencial para causar ECV. Los ECV hemorrágicos causan una alta mortalidad, así como los ECV isquémicos una alta discapacidad. Además, la mayoría de los usuarios de cocaína son muy jóvenes, por lo que merece la pena estudiar mejor esta asociación, intentando: 1) esclarecer definitivamente si existe una asociación causal; 2) determinar la relación de esta asociación con cada uno de los subtipos de ECV (hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerbral y ECV isquémica); 3) caracterizar la posible asociación con las diferentes patrones de consumo de cocaína; no solo considerando el consumo agudo o crónico. El consumo de esta sustancia es enormemente heterogéneo y pueden producirse consumos intensísimos en personas que solo toman

cocaína puntualmente y al contrario, consumos de menores cantidades pero muy regulares y prolongados en el tiempo. Deben por lo tanto establecerse los patrones de uso con riesgo más elevado y si existen diferencias en el riesgo según los tipos de cocaína consumidos. Además es necesario establecer; 4) los efectos del uso concomitante de cocaína con otras sustancias, especialmente otros estimulantes; 5) el papel que pueden desempeñar en esta posible relación otros factores desencadenantes de ECV como la hipertensión o la arterioesclerosis; y, finalmente, 6) deben identificarse las poblaciones de mayor riesgo.

Independientemente de eso, la evidencia epidemiológica sugiere que el uso de cocaína eleva el riesgo de sufrir ECV. Esta evidencia se ve apoyada por la clasificación más utilizada en el ámbito clínico; la "Causative Classification System for Ischemic Stroke", que considera el uso de cocaína una causa potencial de ECV (418). En este sentido, los resultados de esta revisión sistemática pueden ayudar a mejorar esta clasificación en futuras revisiones. No obstante, para confirmar nuestros hallazgos e identificar características específicas de esta asociación, se precisa continuar investigando y realizar estudios con diseño adecuado, preferiblemente estudios de cohortes con un tamaño muestral grande y centrados en población joven y de mediana edad.

6.1.2.1 Limitaciones y aspectos metodológicos

Al igual que en otras revisiones basadas en datos publicados, en esta existe riesgo de sesgo de publicación. No obstante, esta revisión sistemática incluye estudios con resultados negativos pudiendo considerarse así que el riesgo se compensa y minimiza (419;420).

En esta revisión sistemática además se acotó la búsqueda bibliográfica a las tres bases de datos más importantes y habitualmente utilizadas en el campo de las drogodependencias (MEDLINE, EMBASE, PsycInfo), por lo que existe la posibilidad de que no se detectasen publicaciones relacionadas con la pregunta de investigación, no incluidas en estas bases referenciales. Se pudo ampliar el número de

artículos mediante la identificación de estudios citados en otras revisiones y en referencias citadas en los artículos, aunque no se obtuvieron los datos y aclaraciones solicitados través de contacto con autores, por falta de respuesta de estos. También se tuvo que renunciar a la obtención de varios artículos inicialmente seleccionados por resumen para su evaluación "in extenso", ya que resultó imposible localizarlos en las redes de bibliotecas a nuestro alcance. Sin embargo, consideramos que la amplitud de las bases de datos consultadas, así como la sensibilidad y el detalle de las búsquedas realizadas ha paliado de forma importante estas carencias.

Otras limitaciones presentes en esta revisión sistemática han de ser señaladas. En primer lugar, el escaso número de estudios encontrados que cumplieran nuestros criterios de inclusión. Este hecho dificulta la interpretación de los resultados. Además, la heterogeneidad encontrada en las clasificaciones de resultados, sobre todo respecto a tipos de ECV, no nos permite alcanzar conclusiones definitivas sobre la influencia de los diferentes patrones de consumo de cocaína en cada uno de los subtipos de ECV, ni tampoco poder realizar, como ya se ha dicho, un metaanálisis (421). Más allá de su número y diversidad, una segunda limitación es común en la mayoría de los estudios seleccionados: sus deficiencias y heterogeneidad a la hora de medir la exposición. Los datos sobre el consumo de cocaína son autoinformados en cuestionarios y no se contrasta con datos toxicológicos en la mayoría de los estudios, por lo que, como ya se ha indicado anteriormente, son susceptibles de subestimar ese consumo. En tercer lugar, varios estudios presentan también diferencias importantes entre casos y controles que pueden haber afectado a los resultados, especialmente en relación al sexo y la edad. En cuarto lugar, hemos de señalar que la inmensa mayoría de los estudios han sido realizados en EEUU. Únicamente el estudio de Darke et al (401) no pertenece a ese país sino a Australia. Dadas las diferencias geográficas, así como diferencias entre razas y grupos étnicos en la incidencia de ECV (422-424) y sus diferentes factores de riesgo, resulta evidente que los resultados de estos estudios no son representativos de todo el mundo. Deben ser consideradas las peculiaridades de la sociedad americana, de su sistema sanitario y la accesibilidad tanto a

cuidados médicos, como a programas preventivos o de educación, a la hora de interpretar los resultados y aplicarlos a países europeos o de otras regiones.

Otra limitación importante de esta revisión sistemática constituye a la vez una de sus fortalezas. Se trata de la inclusión de estudios forenses, que se basan en muestras de fallecidos y por lo tanto elevan el riesgo de sesgo de selección. No obstante, ante la falta de estudios de calidad que aportaran evidencia fiable para esta asociación, se consideró que este tipo de estudios ayudarían a describir la relación y definir mejor sus características. En ese sentido quedó clara la asociación del uso de cocaína con la aparición de arterioesclerosis como factor predisponente de ECV y reforzó la evidencia obtenida de otros dos estudios de casos y controles de que existe una asociación entre el uso de cocaína y la ocurrencia de ECV. Además, ningún estudio encontró una asociación negativa. Los tres estudios mostraron OR medias o altas y los sesgos de información o selección detectados no explican una sobrestimación del efecto como para eliminar una asociación tan fuerte. Y si bien se ajustó de manera insuficiente por potenciales factores confusión, el estudio transversal de Westover et al. (404) también detectó una asociación con ECV hemorrágica e isquémica, apoyando esos hallazgos. Y este último estudio sí que presenta buen control de factores confusores. Además, hay que tener en cuenta que en esta revisión sistemática los estudios con resultados negativos son los que mayores limitaciones metodológicas presentan. Y aunque la ausencia de asociación en un buen estudio demuestra la falta de asociación, en este caso hay que considerar el altísimo riesgo de diferentes sesgos que presentan estos estudios con resultados negativos antes de afirmar tal cosa. Por ejemplo, se detectó que varios de estos estudios no aportaban información relevante, seleccionaban muestras muy pequeñas, realizaban un mal control de potenciales factores de confusión y una selección inadecuada de grupos de control, describían insuficientemente la medida de la exposición, o presentaban incluso un sesgo de supervivencia selectivo. Adicionalmente existe el problema que varios estudios consideraron el uso de cocaína un factor de riesgo ya demostrado para ECV, apoyándose en resultados de estudios con metodologías poco rigurosas o directamente inadecuadas para la detección de

una asociación (398-400). Todas estas limitaciones en conjunto pueden haber influenciado los resultados evitando la detección de una asociación.

6.1.3 Discusión de resultados de la revisión sistemática 3: consumo de estimulantes de tipo anfetamínico y enfermedades cerebrovasculares

Respondiendo objetivo específico 3: evaluar la evidencia científica disponible en estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el consumo reciente de ATS y la ocurrencia de enfermedad cerebrovascular.

Nuevamente se trata de la primera revisión sistemática de la literatura científica realizada con el fin de resumir la evidencia disponible para una posible asociación entre uso de ETA y la ocurrencia de ECV. Al igual que en las revisiones sistemáticas anteriores resultó llamativo el bajo número de publicaciones halladas que estudian la asociación, pese a que se utilizó una definición amplia de Estimulantes Tipo Anfetamínico (ETA) con el objetivo de incluir toda la evidencia disponible. Conviene en este punto señalar como una de las fortalezas más importantes de este estudio la definición propuesta de ETA. Creemos que es necesaria una normalización de la definición de estimulantes anfetamínicos, unificando las diferentes definiciones utilizadas en varios campos de investigación. Su heterogeneidad química y la infinidad de subtipos existentes lo hacen difícil, pero resulta necesario si se quieren investigar estas sustancias en conjunto por tener mecanismos de acción muy similares y efectos sobre el organismo comparables. Agrupar fármacos de esta forma es habitual en medicina clínica y campos relacionados, permitiendo esta simplificación pragmática que se acepte que todos los fármacos de una determinada clase son iguales en términos prácticos y facilitando así el ejercicio clínico (60). Una aproximación de este tipo, a pesar de sus limitaciones, podría resultar muy útil para las nuevas drogas anfetamínicas o químicamente relacionadas. Por esa razón, se propone una definición amplia y sensible de ETA que aúne diferentes clasificaciones y no

deje fuera ninguna de estas sustancias, lo que significa asumir que estas sustancias presentan un efecto de clase en relación a la etiología de complicaciones neurológicas agudas (Anexo 1).

Para la determinación de la asociación entre ETA y ECV sí se pudieron incluir estudios de cohorte, pero no se encontraron ensayos clínicos que cumplieran criterios de selección, limitando así la calidad de la evidencia disponible (425). En total se seleccionaron cuatro estudios de cohorte y ocho de casos y controles, aunque casi la totalidad de estos estudios se centraban en el estudio de ETA de uso médico, ya fuesen medicamentos de prescripción o de venta libre. Solo un estudio de casos y controles (402) investigaba la relación entre el uso de ETA ilícitas y ECV, hallando una asociación con ECV como una sola entidad nosológica. De los demás estudios seleccionados, dos estudios de cohorte encontraron una asociación entre ECV isquémica y uso de ETA de prescripción (426;427). Así mismo se encontró asociación entre el subtipo de ECV hemorrágico y el uso de ETA en un estudio de cohortes (426) y en dos estudios de casos y controles (428;429), en ambos casos con un riesgo elevado para mujeres.

Ante la heterogeneidad de aproximaciones a la ECV, conviene hacer un desglose de la discusión de estos resultados en función de las mismas.

ECV consideradas como una única entidad nosológica.

Cuando se estudiaron las ECV como un todo, se hallaron asociadas al uso no médico de ETA en un estudio de casos y controles realizado solo en mujeres (402), pero no con el uso prescrito de ETA en los demás estudios seleccionados. Así mismo en uno de los estudios de cohorte seleccionados se encontró una relación inversa entre la dosis de metilfenidato y el riesgo de sufrir una ECV (430). No obstante, estos hallazgos deben ser interpretados con cautela. Diferentes mecanismos fisiopatológicos explican la aparición de cada subtipo de ECV (431-436), lo que sugiere la existencia de variaciones en la etiología de ECV (437-439). Es decir, cada subtipo de ECV se comporta de manera particular y su agrupación impide la consideración de estas diferencias etiológicas, llegando a dificultar la detección de una asociación (440).

Por ello, una conclusión relevante de esta revisión sistemática es que en futuros estudios han de considerarse siempre los subtipos de ECV.

ECV Isquémica

La ECV isquémica fue el objeto de estudio en dos de las tres cohortes seleccionadas. Habel et al. (426) describe una moderada elevación del riesgo (aIRR=1,60) de sufrir ECV isquémica, aunque restringida a consumos recientes de ETA. Este resultado apuntaría hacia una posible relación temporal que apoya la evidencia de asociación. Hollick et al. (427) por su lado, detecta en los usuarios de ETA un riesgo de AIT más de tres veces superior al de la población general. Ambos son estudios de cohorte y por lo tanto, en principio, presentan una metodología adecuada para detectar este tipo de asociación, pero ambos presentan riesgo de sesgo de información y ambos utilizan datos de dispensación farmacéutica que comportan al menos dos limitaciones, por un lado, que reflejan la adquisición del medicamento pero no la adherencia al mismo, y por otro, que no permiten controlar por el uso de drogas no prescritas ni otros factores. Esto compromete en cierta medida los resultados positivos y podría significar que el elevado riesgo detectado por Hollick et al. se deba a factores como una mayor prevalencia de tabaquismo o hipertensión en su muestra constituida por personas diagnosticadas con ADHD (441;442). Aunque el único estudio de casos y controles que investigó esta relación (443) no encontró asociación con el uso actual de ETA, esto puede deberse a que este solo incluía tres casos expuestos y, por lo tanto, tenía poca potencia estadística para detectar una asociación. Además, puede considerarse que la evidencia proveniente de dos estudios de cohorte (426;427) es suficiente para tener una fuerte sospecha de que existe asociación, aunque son necesarios nuevos estudios para caracterizar mejor la asociación (tipo de consumo, personas más vulnerables, etc.) y determinar con mayor precisión su fuerza o intensidad.

ECV hemorrágica

La relación entre el uso de ETA y ECV hemorrágica fue investigada por un estudio de cohortes y seis de casos y controles. El estudio de cohortes (426) comparó el riesgo de ECV hemorrágica en personas con uso actual y remoto de ETA frente a las que no habían usado ETA. Solo detectó un riesgo moderadamente elevado en personas con un uso remoto de ETA, definido como personas a las que se dejó de prescribir ETA hace más de 364 días. Este resultado positivo no es discutido por los autores y resulta extraño si se tiene en cuenta que no se detecta asociación para un uso más reciente. Por ello, es probable que se deba a confusión residual por uso de otros fármacos y/o drogas de abuso, o al hecho de que se basa en la observación en la muestra de muy pocos eventos entre los expuestos (n=17).

De los seis estudios de casos y controles seleccionados que se centraban en esta asociación, cuatro fueron realizados en el marco de un mismo estudio financiado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU y representantes de la industria farmacéutica relacionada, el denominado *Hemorrhagic Stroke Project*. El primer estudio de Kernan et al. (428) es el más relevante de todos, tanto por su tamaño muestral, como por la repercusión que tuvo en el campo de las ETA de uso médico. Este estudio encontró un riesgo muy elevado en usuarias de fenilpropanolamina contenida en preparados farmacéuticos inhibidores del apetito (aOR 16.58) y sus hallazgos provocaron la retirada del mercado de algunos de estos productos de uso frecuente hasta ese momento (444). Sin embargo, ha sido muy criticado, sobre todo por la magnitud de la asociación encontrada (445), basándose solamente en seis casos y un control expuestos, así como por la presencia de deficiencias metodológicas y, sobre todo, por no haber sido replicados sus resultados por ninguno de los tres estudios posteriores del Hemorrhagic Stroke Project (407;409;446). Estos estudios posteriores de Hemorrhagic Stroke Project comparten con el de Kernan et al. (428) un bajo número de expuestos, y consecuentemente una reducida potencia estadística. Además, como ya se mencionó anteriormente, el proyecto Hemorrhagic Stroke Project presenta globalmente limitaciones metodológicas como una probabilidad elevada de sesgo de selección agravada por bajas tasas de respuesta (54% en casos y 36% en controles), posibles deficiencias en la aplicación de la metodología de marcación aleatoria para la selección de controles (445) y diferencias en la metodología de entrevista en casos y controles. Pero

aunque el conjunto de estos resultados no se pueda interpretar como evidencia sólida de que existe un riesgo elevado en usuarios de ETA de sufrir una ECV hemorrágica, se han de considerar los resultados del estudio de Kernan et al., aunque hay que hacerlo con cautela, teniendo en cuenta sus posibles sesgos.

Los dos estudios casos y controles restantes (429;447) replicaron los resultados del estudio de Kernan et al. (428) determinando el riesgo de ECV hemorrágica en usuarios de fenilpropanolamina, pero esta vez contenida en preparados antigripales que habitualmente contienen dosis menores que los preparados inhibidores del apetito. Yoon et al. (429) encontraron un riesgo casi cuatro veces superior de ECV hemorrágica entre mujeres consumidoras de estos antigripales que en las que no los consumían. El hecho de que no hallara un riesgo elevado en hombres consumidores puede estar relacionado con la exclusión de los casos graves de ECV al seleccionar sólo casos con capacidad de rellenar el cuestionario por sí mismos, hecho que pudo impedir la detección de asociaciones de poca magnitud. Esta puede ser también la razón por la cual los resultados para altas dosis o consumos más recientes no fueron estadísticamente significativos, pese a que un sub-análisis de tendencias mostró que el riesgo tendía a aumentar con exposiciones más recientes y a dosis más elevadas de fenilpropanolamina. El segundo estudio (447) que intentó replicar los resultados de Kernan et al. no encontró ninguna asociación. En este estudio se consideró toda exposición en los últimos 12 meses en el análisis por igual, sin estratificar por subperiodo, sesgando probablemente sus resultados hacia cero.

La evidencia de un riesgo elevado de ECV hemorrágica se basa por lo tanto en los resultados de dos estudios de casos y controles, pero cuyos resultados han de ser considerados con mucho cuidado debido a las limitaciones metodológicas que hemos descrito.

Consideraciones sobre la exposición

En cuanto a la exposición, o sea el uso de ETA, hay algunas consideraciones que también se deben tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Como ya se mencionó, todos los estudios

seleccionados salvo el de Pettiti et al. (402), se centraron en el consumo o adquisición de medicamentos ETA, fueran o no prescritos. Sin embargo, ya se mencionó que está relativamente extendido en algunos sectores de la población el consumo recreativo de ETA, tanto de comercio lícito (de libre adquisición en farmacias o parafarmacias) como de comercio prohibido o procedente de la síntesis clandestina (14; 52; 62; 102). Las sustancias específicas y las pautas de consumo en personas que consumen ETA de forma recreativa (por ejemplo, metanfetamina o MDMA) o para mejorar su rendimiento físico o mental son probablemente diferentes a las sustancias y pautas de consumo de las personas que consumen los medicamentos ETA con fines terapéuticos incluidos en esta revisión sistemática. En consecuencia, los resultados (un posible mayor riesgo de ECV en consumidores de ETA) no son automáticamente extrapolables al consumo no terapéutico. La existencia de un posible efecto de clase para todas las ETA con mecanismos fisiopatológicos comunes (y la consecuente plausibilidad biológica), sugiere pudieran ser alguna forma extrapolables. La extrapolación tiene mucho interés para la práctica de la salud pública y los programas de prevención ya que el consumo recreativo está relativamente extendido en algunos sectores de la población y no existen apenas estudios de este tipo en consumidores recreativos. En cualquier caso, los estudios incluidos en esta revisión no pueden sustituir a los estudios que investigan las consecuencias del uso no médico o ilícito de estas sustancias, ya que las condiciones de consumo, la pureza, las dosis, así como el uso concomitante de otras sustancias y la presencia de comorbilidades probablemente sean muy diferentes. Por ejemplo la prevalencia de uso de otros estimulantes o de otras substancias psicoactivas (alcohol, tabaco, cocaína, opioides) entre las personas que usan ETA con fines recreativos es mayor que la de los que las usan bajo prescripción (448). Esta revisión sistemática por lo tanto, con su definición altamente sensible de ETA proporciona sobre todo información sobre la relación entre uso de ETA y la ocurrencia de ECV en un contexto terapéutico, aunque puede proporcionar indicios sobre sobre la posibilidad de que el consumo de ETA en un contexto recreativo, sobre todo si es reiterado y durante un período prolongado pueda aumentar el riesgo de ECV, pero no más. Además confirma sobre todo la falta de estudios de calidad que tengan como objetivo el uso recreativo de ETA.

6.1.3.1 Limitaciones y aspectos metodológicos

Al igual que las otras dos revisiones sistemáticas de esta tesis, esta se vio limitada por un bajo número de artículos encontrados, aunque en este caso sí que se obtuvo un número apreciable de estudios con diseño y calidad metodológica adecuada. Esto se debe sobre todo a los amplios criterios de inclusión utilizados para definir ETA. Sin embargo, esta amplia definición limita la capacidad de alcanzar conclusiones, en especial en lo que a la relación con el consumo recreativo se refiere. Existen bastantes estudios con medicamentos ETA o ETA consumidas en un contexto terapéutico, pero muy pocos en consumidores recreativos de anfetaminas, MDMA, metanfetamina, o sustancias similares, a menudo agrupadas bajo el término genérico de "éxtasis". No obstante, una vez confirmado que no se ha publicado evidencia suficiente y concluyente para la asociación entre el consumo recreativo de ETA o el consumo de ETA de comercio ilegal o de síntesis clandestina y la ocurrencia de ECV, la amplitud de esta definición se torna una fortaleza ya que nos permite compilar la escasa evidencia disponible sobre esta asociación. El proceso de agrupar sustancias con un mecanismo de acción similar y características químicas compartidas nos permitió encontrar la evidencia científica publicada, resumirla y generalizar los datos disponibles para alcanzar conclusiones sobre una asociación no muy bien estudiada. Lamentablemente se tuvo que desestimar la posibilidad de realizar un meta-análisis para obtener estimaciones combinadas y ajustadas, principalmente debido a la gran variabilidad en la definición del desenlace o en los desenlaces considerados (hemorragia subaracnoidea aneurismática, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerbral, ECV isquémica, ATI, ECV trombótica, ECV como única entidad nosológica) y también en la intensidad y el tiempo de exposición medidos.

Además, al igual que las otras dos revisiones sistemáticas incluidas en la tesis, esta revisión sistemática presenta riesgo de sesgo de publicación al realizarse con datos publicados. Por ese motivo es posible que se encuentren sobrerrepresentados los estudios con resultados positivos en esta revisión sistemática (419;420) y que no se hayan encontrado ensayos clínicos que investigasen esta relación por la misma razón. No obstante nuestra selección incluye un buen número de estudios con resultados negativos, y además

minimizamos un posible sesgo de idioma de publicación considerando en la selección los trabajos en inglés y en otros tres idiomas.

Los estudios incluidos presentan una serie de limitaciones metodológicas y riesgo de sesgo adicionales, que pueden haber afectado a los resultados. Así, por ejemplo, todos los estudios seleccionados presentan diferencias significativas en las características de los expuestos y de no expuestos al inicio del estudio, que pueden haber dificultado la detección de una asociación. Otras diferencias entre grupos pueden no haber sesgado los resultados hacia cero, pero si afectar a la validez de los resultados al elevar el riesgo de sesgos de selección o de deserción.

En general los estudios presentan limitaciones metodológicas que pueden haber comprometido la potencia estadística como bajo número de expuestos y enfermos, o dificultado la detección de un nexo causal. Así, por ejemplo, Schellemann et al. observaron en sus dos estudios de cohortes (430;449) un muy bajo número de eventos y Habel et al. (426), detectaron en el suyo un sesgo del usuario sano.

También parecen existir en prácticamente todos los estudios factores confusores no medidos, que en ocasiones pueden llevar a hallazgos falsos. Además los autores discuten la relación dosis-respuesta inversa hallada sus estudios como posible consecuencia de un factor de confusión no medido/detectado, como por ejemplo que las dosis más bajas se prescribieron a los pacientes más frágiles, que pueden haber presentado el riesgo de ECV más elevado.

Los estudios de casos y controles presentaron limitaciones tanto propias de su diseño, como las ya descritas para el Hemorrhagic Stroke Project. Y el único estudio centrado en ETA no de uso médico (402) que además halló asociación con ECV, incluye un número pequeño de casos y de controles, con mujeres expuestas tanto a cocaína como a ETA, y falta de datos clínicos en controles (450), comprometiendo así seriamente

sus resultados. En general, resulta muy difícil determinar cómo pueden afectar a la asociación (sentido y fuerza) todos los sesgos, aunque probablemente el uso concomitante de cocaína contribuya a sobreestimar el efecto, mientras que los demás factores más bien pueden contribuir a subestimarlo.

Tres de los artículos seleccionados informan haber sido financiados por instituciones públicas (402;426;429) y la mayoría de los autores niegan haber presentado algún conflicto de interés, pero la realidad es que en un número importante de artículos esta información no se facilita de manera completa. Por este motivo, y pese a la potencial relevancia de esta información a la hora de interpretar los resultados, no nos ha sido posible evaluar su repercusión en esta RS.

6.1.4 Discusión de los resultados resumiendo la evidencia disponible para la relación entre los principales psicoestimulantes y las dos complicaciones neurológicas más relevantes

Este apartado se relaciona con el objetivo general de compilar y resumir la evidencia científica disponible sobre la relación entre el consumo de psicoestimulantes y la ocurrencia de dos importantes complicaciones neurológicas agudas como las enfermedades cerebrovasculares y las crisis convulsivas.

Para valorar la evidencia científica obtenida en su conjunto, debemos considerar algunas limitaciones y varios aspectos propios de la temática investigada. Así, por ejemplo, hemos mencionado ya anteriormente que hemos agrupado dos grandes conceptos en esta tesis como paso necesario para resumir de manera eficaz la evidencia obtenida, así como para realizar recomendaciones relevantes para la clínica, salud pública y la investigación.

Los esfuerzos, por tanto, se han centrado en describir la relación entre el uso de los principales psicoestimulantes, los más relevantes en el ámbito del uso recreativo de drogas, y las dos complicaciones

neurológicas más relevantes dada su prevalencia y la discapacidad que generan. Estas son además las dos complicaciones para las cuales encontramos un mínimo número de estudios observacionales publicados. Conforme avanzaba el estudio del uso de psicoestimulantes mayores como factor de riesgo para crisis convulsivas y/o ECV, se hizo evidente la escasa evidencia publicada y las serias limitaciones que esta presentaba. Por ese motivo se fueron ampliando las definiciones utilizadas, así como las bases de datos referenciales revisadas y las estrategias de búsqueda utilizadas. De esta manera se garantizó la inclusión de todos los estudios publicados y toda la evidencia disponible.

Pese a estos esfuerzos y la recopilación de un número cada vez mayor de artículos que cumplían criterios de inclusión, no fue posible realizar una síntesis cuantitativa de los resultados en ninguna de las revisiones. Aunque realizar un metaanálisis sea lo deseable a la hora de sintetizar la evidencia de asociación, la obtención de medidas de asociación agrupadas requiere una cierta uniformidad de diseño, medidas de causa y efecto y otras variables que en las presentes revisiones no se cumplieron. En las tres revisiones sistemáticas se encontró un escaso número de publicaciones, una gran disparidad en sus diseños y una gran heterogeneidad en la medida de las variables, tanto en las formas en las que quedaba determinado el consumo de las sustancias, como en las cantidades de las mismas y en sus posibles efectos. Tanto en el caso de las ECV como en el de las crisis convulsivas las subdivisiones de estas entidades fueron múltiples y no siempre aplicando los mismos criterios. La consideración de todos estos factores obligó a realizar una síntesis de resultados de forma cualitativa en los tres casos.

Además hay que tener en cuenta, como ya se ha discutido en cada revisión sistemática individual, los resultados pueden estar afectados por un sesgo de publicación al haber sido realizado sobre datos publicados. Si bien se incluyeron los estudios publicados con resultados negativos, el sesgo de publicación sin duda amenaza la validez de los datos en las revisiones de esta tesis y pudiera ocurrir que la escasez de estudios publicados encontrados se deba en parte a esta circunstancia. No obstante, es un riesgo de sesgo común en casi todas las revisiones sistemáticas cuyo impacto conjunto en los hallazgos de esta tesis resulta

muy difícil de valorar, y que no invalida nuestros resultados teniendo en cuenta que no hay revisiones sistemáticas previas. Además, se ha minimizado la probabilidad de sesgo de idioma de publicación en la medida de lo posible (405) en las tres RS, incluyendo en la búsqueda tres idiomas adicionales, además del inglés, como el español, francés y alemán.

6.1.4.1 Consideraciones respecto a la exposición a los principales psicoestimulantes: Cocaína y ETA.

El objetivo de esta tesis era centrarse en la investigación de los psicoestimulantes más relevantes en el ámbito del consumo recreativo, como la cocaína y los ETA más extendidos (por ejemplo, metanfetamina o MDMA). No obstante, en un intento de describir lo mejor posible la asociación y ante la falta de evidencia publicada para este grupo de sustancias, se decidió recopilar y resumir también evidencia disponible para consumo de ETA en un contexto terapéutico (ETA prescritos y adquiridos como productos de parafarmacia). Algunos de estos ETA, aparte de compartir características químicas y farmacológicas que justifican su agrupación como sustancias con una potencial asociación causal con ECV similar, podrían también presentar patrones de consumo similar al de otros ETA de consumo recreativo como el MDMA y la metanfetamina. Además las similitudes en los mecanismos de acción de todos los ETA probablemente permitan extrapolar o generalizar en cuanto a su potencial como causa de complicaciones neurológicas. También los mecanismos de acción involucrados en la etiopatogenia de las crisis convulsivas y sobre todo de las ECV, muestran similitudes importantes entre psicoestimulantes mayores. Así, tanto la cocaína como los ETA involucran a los mismos neurotransmisores (dopamina, serotonina, adrenalina y noradrenalina) y en algunas ocasiones vías metabólicas similares en su acción sobre el organismo. Por ejemplo la proteína Transcriptasa Reguladora de Cocaína y Anfetamina se asocia con cambios en el sistema nervioso central tras la administración tanto de cocaína, como de ETA, y es más que probable que se encuentre involucrada en la mediación de los efectos estimulantes centrales de estas sustancias. En general estos neurotransmisores han demostrado mediar en mecanismos de acción involucrados en fenómenos causales

de crisis convulsivas o ECV como la HTA, la estimulación neuronal o la motora. Si bien existente algunas diferencias, con mecanismos de acción algo más complejos y selectivos de la mayoría de ETA sobre ciertos neurotransmisores, en términos generales todos los psicoestimulantes elevan la tensión arterial, presentan efectos de estimulación central y acciones sobre las paredes vasculares que se han relacionado con crisis convulsivas o ECV. Nos encontramos por lo tanto ante sustancias que tienen efectos deseados y no deseados similares.

Todo esto es importante si consideramos que tanto el consumo de cocaína, como el de ETA son modificables y por lo tanto susceptibles de intervenciones preventivas. Como señalamos en la introducción, el uso de psicoestimulantes mayores es responsable de una importante carga de enfermedad en sociedades desarrolladas (108;126), a la que habría que añadir la carga de enfermedad potencial secundaria en casos de crisis convulsivas o ECV como hemos demostrado en este trabajo. Esta carga de enfermedad puede resultar relevante y merecer un mayor estudio si consideramos las edades jóvenes a las que se suelen consumir psicoestimulantes y la alta letalidad de las ECV hemorrágicas, o la gran discapacidad que desarrollan algunos síndromes convulsivos y las ECV isquémicas. Más si tenemos en cuenta los indicios de que el consumo de muchas de estas sustancias no solo ha aumentado en las últimas décadas y en ciertas regiones, sino que se está prolongando en el tiempo (14;52;102;113;451). Hablamos de un consumo que cada vez abarca grupos de edades más amplios y llega a edades con mayor riesgo de estas complicaciones neurológicas. No obstante, se ha observado cierta disminución o estabilización del consumo de cocaína en países tradicionalmente consumidores, aunque gran parte de este fenómeno se debe probablemente como ya señalamos a un cambio demográfico en las edades de mayor prevalencia de consumo. Y es que cada vez hay menos cantidad de jóvenes en edades de mayor riesgo de consumo, mostrando ciertos estudios que al ajustar la tasa de uso por estos fenómenos, desaparece la supuesta disminución en el consumo (452). Además, el aumento en el uso de cocaína en países como Australia durante los últimos años refuerza esta hipótesis, ya que este país presenta mucha inmigración en edades jóvenes que mitiga el cambio demográfico característico de países desarrollados. Adicionalmente, hay que

considerar que globalmente no se observa tal reducción, sino más bien un posible cambio insidioso en el patrón de los países productores y consumidores con países como Brasil presentando un significativo aumento en el consumo de cocaína (14;56). Y pese a la falta de datos desagregados sobre consumo de cocaína para mayores de 50 años en encuestas poblacionales de EEUU y Europa, que registren el uso de cocaína, algunas encuestas comienzan a mostrar uso de cocaína a esas edades (453) relacionado con el envejecimiento de la cohorte del baby boom. Resumiendo, es más que relevante a día de hoy conocer las implicaciones de este consumo en el presente, pero puede llegar a ser aún más importante si se produce un aumento en la edad media de los consumidores.

A esto hay que añadir que existen indicios de una expansión en el consumo de ETA no prescritas y se observa una expansión global de su uso, más marcada en algunas regiones del mundo y para algunas ETA, en concreto MDMA o substancias del grupo de las nuevas sustancias psicoactivas. Adicionalmente ha aumentado la prescripción de ETA para ciertos trastornos psiquiátricos con un incremento sin precedentes en su venta durante la última década en países desarrollados. Este fenómeno es derivado del aumento de las indicaciones de uso, como las nuevas recomendaciones en cuanto a la prescripción también en adultos de ETA para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Y también del aumento de la prevalencia y diagnóstico de enfermedades como el TDAH (113;116;117;120). De hecho comienzan a aparecer informes con datos sobre el posible potencial de abuso de estas ETA prescritas, así como de otras ETA de venta libre de prescripción en parafarmacia. Parece tratarse de un consumo instrumental relacionado con la mejora el rendimiento personal, pero se desconoce hasta qué punto existe también un uso recreativo ya que algunos compuestos como el metilfenidato se encuentran junto a la cocaína en las listas de “Bestsellers” de la Darkweb. Y aunque en general resulta difícil evaluar el alcance del consumo de ETA debido a la falta de datos válidos, la serie de hechos expuestos hace que este aspecto deba ser muy tenido en cuenta. El reciente interés por prescribir ETA a adultos con TDAH, junto a la gran disponibilidad de productos libres de prescripción que contienen ETA y el uso de psicoestimulantes muy prevalente en varios grupos de edad y poblaciones (117;120), puede actualmente, y sobre todo en un futuro no muy

lejano, constituir un potente factor de riesgo para crisis convulsivas y ECV, ya que se juntan edades con altas prevalencias de consumo con edades de elevado riesgo de crisis convulsivas y/o ECV.

Otro factor a tener en cuenta al considerar los psicoestimulantes como factores de riesgo para sufrir complicaciones neurológicas agudas es su nivel de pureza y sus garantías de fabricación. La cocaína en general debido a su estatus ilegal y su producción y comercialización clandestinas, presenta a menudo niveles importantes de impureza y adulteración que pueden influir en la aparición de complicaciones neurológicas (16;72). Con las ETA de venta ilícita pasaría algo muy similar, describiéndose síntesis y manipulaciones que se llevan a cabo en condiciones precarias, insalubres, lo que conlleva riesgos para la salud (16;72). No sería este el caso en las ETA de prescripción y parafarmacia, que por regla general cumplen con altos estándares de calidad y pureza. No obstante, los patrones de uso no prescritos, al igual que los de consumo recreativo o instrumental, pueden elevar los riesgos para la salud por otros motivos como el uso de dosis o vías de administración inadecuadas, por lo que deberían ser estudiados aparte.

El efecto combinado de estas sustancias sobre la salud y particularmente su relación con complicaciones neurológicas agudas como las crisis convulsivas y ECV, resulta de gran interés para la salud pública y debe ser estudiado en un futuro con mayor detenimiento. Sobre todo considerando la frecuencia elevada con la que se observa el uso concomitante de estas sustancias entre usuarios de estimulantes (14;102;391). La asociación de esta combinación de estimulantes con complicaciones neurológicas apenas ha sido estudiada y salvo alguna excepción no se ha publicado evidencia que la describa (402), por lo que es otro de los rasgos de esta relación pendiente de investigar.

6.1.4.2 Psicoestimulantes mayores: su relación con crisis convulsivas

Como ya hemos descrito en la introducción, las crisis convulsivas han sido relacionadas con el uso de diferentes psicoestimulantes desde hace varias décadas (333;333). Estudios de investigación básica y en

animales confirman la plausibilidad de esta asociación (350;351;454). Si además consideramos la alta prevalencia de las crisis convulsivas en todo el mundo y la repercusión que este grupo de enfermedades tiene sobre la calidad de vida de las personas afectadas, sería lógico esperar que existiera una investigación detallada y de calidad sobre este tema. Sin embargo, esto no es así. De hecho, una exploración preliminar de la literatura científica puso de manifiesto que, pese al gran número de publicaciones existentes sobre el tema, muy pocas abordaban la relación entre ETA y crisis convulsivas en adultos y mucho menos su consumo recreativo o instrumental. Además, esa exploración puso ya de manifiesto que la gran mayoría de esas publicaciones no abordaban el tema con una metodología adecuada, siendo generalmente revisiones narrativas, estudios de casos y estudios de investigación básica. No parecía haber estudios longitudinales observacionales y/o experimentales publicados que abordaran la asociación con crisis convulsivas en adultos, lo que obligó a limitar la revisión sistemática realizada con el objetivo de resumir la relación entre ETA y posibles complicaciones neurológicas a ECV. Como ya se ha mencionado, estos son los diseños más adecuados para determinar los factores de riesgo del uso de sustancias y no pueden ser sustituidos por diseños como el transversal.

Sin embargo, en el caso de la cocaína se encontraron múltiples referencias a una relación causal en todo tipo de literatura médica, retrotrayéndose algunas citas a los escritos de Freud sobre la cocaína (455). Pese a eso y el uso de una estrategia de búsqueda muy sensible e inclusiva, los resultados de nuestra revisión sistemática solo pudieron constatar la ausencia de evidencia científica para confirmar una asociación causal más allá de la ya conocida plausibilidad biológica. Si bien se encontraron estudios que indicaban una posible relación como se ha señalado, la falta de estudios con un diseño adecuado sobre esta relación, resultó evidente. Y estos estudios deberían considerar los distintos tipos de consumo (o motivos del consumo) de estas sustancias, que, por ejemplo, en el caso de los ETA, pueden tratarse consumo terapéutico prescrito por un médico, consumo terapéutico sin receta médica o adquirido como producto de parafarmacia, consumo de sustancias de producción clandestina, y consumo de sustancias de comercio ilícito, como el consumo recreativo de MDMA o de metanfetamina. Además, debe investigarse

adecuadamente la relación de los diferentes patrones de uso (frecuencia, dosis, vías de administración, consumo concomitante de otros psicoestimulantes u otras sustancias psicoactivas, etc.) y las crisis convulsivas. Tal y como hemos ido señalando en esta tesis, el efecto combinado de varios psicoestimulantes sobre el riesgo de crisis convulsivas es de considerable interés para la salud pública, debido a su elevada prevalencia de estos patrones de consumo (456), pero apenas se ha estudiado. Adicionalmente, se debe tener en cuenta la presencia de otros factores de riesgo conocidos de crisis convulsivas a la hora de describir esta relación en un futuro. Independientemente de las múltiples variables relacionadas con la exposición a psicoestimulantes, también deben considerarse las posibles diferencias entre los tipos de crisis convulsivas. Como se ha descrito en la introducción, al menos debería diferenciarse entre epilepsia y crisis convulsivas sin diagnóstico de enfermedad epiléptica, y si es posible, considerar también las diferencias en la etiopatogenia de las crisis convulsivas secundarias o las v en personas con antecedentes de epilepsia. Por lo tanto, pese a indicios importantes de la existencia de una asociación entre el uso de psicoestimulantes y la ocurrencia de crisis convulsivas, hasta el momento se dispone de una evidencia muy limitada de asociación entre crisis convulsivas y uso de cocaína. Sirva este trabajo para señalar las limitaciones de lo realizado y dejar constancia de la necesidad de realizar nuevas investigaciones con una metodología adecuada.

6.1.4.3 Psicoestimulantes: su relación con ECV

Las dos revisiones sistemáticas sobre psicoestimulantes y ECV aportaron evidencia de asociación, aunque con grandes limitaciones metodológicas y dificultades para generalizar los resultados. Ambas muestran que el uso de psicoestimulantes se relaciona con la ocurrencia de ECV, aunque queda patente que se necesita más investigación para poder precisar la fuerza y las características de esta relación. Para algunos aspectos de nuestra pregunta de investigación no se encontró ningún artículo publicado, por ejemplo, en lo que se refiere a la relación entre el uso recreativo de ETA y la ocurrencia de cualquier tipo

de ECV. Para otros aspectos no se hallaron estudios con calidad metodológica suficiente que permitieran extraer conclusiones definitivas, como en el caso del uso de cocaína y ECV. Para esta asociación no se encontraron estudios de cohorte publicados y solo unos pocos estudios de casos y controles que cumplieran los criterios de inclusión, por lo que se decidió incluir estudios transversales. Para la asociación entre ETA y ECV, sin embargo, se encontraron estudios de cohorte y casos y controles, aunque estos no abarcaban los usos no prescritos y de ETA ilícitos. Así que ha de considerarse que la conclusión se sustenta en un número pequeño de estudios, con importantes carencias metodológicas y a menudo con diseños inadecuados. Por lo tanto, es difícil considerar estos resultados positivos generalizables. Deben ser tomados más como una evidencia aún insuficiente que requiere mejores estudios para ser confirmada y completada.

También hay que tener en cuenta que las asociaciones entre cada uno de los trastornos neurológicos agudos y el consumo de cocaína o ETA han sido evaluados a través de un pequeño número de trabajos, frecuentemente con pequeñas muestras y/o bajo número de expuestos y/o escasos eventos. Esto ha limitado el poder estadístico de muchos de los estudios incluidos, como ya hemos descrito anteriormente, impidiendo probablemente la detección de las asociaciones débiles. La imposibilidad de realizar un metaanálisis de estos resultados no ha ayudado en este sentido. No hay que olvidar que las conclusiones de esta tesis se basan en tres revisiones, una de las cuales incluye mayoritariamente estudios descriptivos no analíticos, y otras dos que incluyen estudios observacionales analíticos, pero en ambos casos con alto riesgo de errores sistemáticos.

Pese a todo esto, existe cierta consistencia entre los resultados para ECV. Y cuando no la hay, al menos se identifican las razones que explican la falta de consistencia. Por ese motivo parece inevitable recomendar estudios adicionales sobre esta relación, con el fin de describirla mejor y determinar claramente si los psicoestimulantes mayores son factores de riesgo de ECV.

6.2 IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA Y LA INVESTIGACIÓN

En esta tesis no se realizó una revisión exhaustiva de todos los tratados de clínica médica, pero aun así resultó bastante llamativo encontrar en varios textos clínicos y neurológicos de prestigio (42;65;333;338;388;389;457) referencias a la asociación causal entre uso de psicoestimulantes y C crisis convulsivas C y entre uso de psicoestimulantes y ECV. En dichos textos se consideran estos efectos como conocidos y demostrados, llegando en ocasiones a mencionar esta asociación en un subapartado dentro del capítulo de ECV y sus causas. El presente estudio demuestra que a la luz de lo que se ha investigado, estas afirmaciones son demasiado aventuradas. Y esto no es algo baladí porque los textos referidos son muy utilizados por estudiantes y profesionales de la salud a la hora de consultar la conducta recomendada respecto a determinadas situaciones clínicas y los efectos adversos de determinadas medicaciones o conductas de consumo. Estas afirmaciones basadas en evidencias muy débiles podrían tener repercusiones importantes en la conducta clínica, y consecuencias en la práctica en general. Además, es probable que estos textos terminen también citados en otros artículos científicos y que condicionen la visión/el enfoque de algunos investigadores clínicos, e incluso que desestimulen la investigación sobre este tema porque se da por sentado que ya se conoce. Es pues necesario explorar y contrastar en el futuro la información documentada en estos textos en relación al tema de esta tesis y evaluar el alcance de su impacto. Y a un nivel más general también es necesario lanzar el mensaje de que no basta con que un artículo o un determinado número de artículos señalen una asociación para determinar que los hallazgos del mismo demuestran suficientemente una hipótesis. Hay que considerar el diseño de los estudios, su calidad metodológica e integrar los hallazgos de los que tratan la relación. No hay que fiarse únicamente de los resultados de series de casos u otros diseños con baja capacidad para aportar evidencia. Hay que ser conscientes que un solo resultado rara vez es suficiente. Y es justo ahí donde las revisiones como las que componen la presente tesis doctoral, al resumir la evidencia, pueden tener un papel muy importante para depurar y mejorar la evidencia científica.

En ese sentido, la idea de que el consumo de psicoestimulantes comporta riesgos importantes para la salud no parece estar en duda. Los psicoestimulantes (por ejemplo, cocaína) pueden ser tomados como los causantes directos de una crisis convulsiva o ECV simplemente porque en la anamnesis se describe la existencia de un consumo previo, sin que esto sea prueba suficiente de causalidad. Si el clínico establece una relación de este tipo, puede que el paciente no sea sometido a las pruebas habituales y necesarias para descartar otras causas, con el riesgo que esto podría comportar para futuras recurrencias. Es posible que la cocaína sea la causa, pero queda fuera de toda duda que la evidencia disponible en este momento no permite decir que sea la única causa, ni estimar la magnitud de esa posible asociación, ni confirmar que la asociación aparezca en todos los contextos. Y estas matizaciones deberían ser incluidas en los tratados clínicos utilizados por médicos en su formación y consulta.

Además, existen ciertas implicaciones para la gestión sanitaria y la práctica clínica a considerar. Es relevante para la práctica clínica conocer el riesgo que representa el uso de psicoestimulantes en la aparición de crisis convulsivas y ECV, pero también es relevante conocer el impacto en la salud de la población general debido al elevado nivel de discapacidad que genera y la alta demanda de recursos sanitarios especializados que representa. Para conocer este impacto se requieren más y mejores estudios, que permitan evaluar la etiología de estas enfermedades y enfocar así de manera más precisa las estrategias preventivas y el tratamiento más adecuado, independientemente de la frecuencia de diagnóstico. Así mismo, un mayor conocimiento permitiría desarrollar medidas preventivas específicas como pueden ser campañas de control de la tensión arterial en ciertos grupos de población o mejorar el control sobre la venta de ciertas ETA libres de prescripción. Se requieren estudios epidemiológicos adecuados para identificar los perfiles de usuarios con mayor riesgo y evaluar las implicaciones y necesidades sanitarias de estos grupos. Este tipo de estudios deberían además ir dirigidos a caracterizar la asociación entre el consumo de los diferentes psicoestimulantes y las diferentes complicaciones

neurológicas agudas, ya que parece haber indicios suficientes de dicha asociación. Asimismo una adecuada evaluación de esta asociación en el tiempo, permitiría analizar la relación de causa-efecto más allá de una asociación temporal e identificar una posible relación dosis-respuesta. El diseño más adecuado para demostrar tales relaciones sería el experimental o de ensayo clínico, pero es evidente que por razones éticas esto resulta casi siempre imposible. Las crisis convulsivas y ECV solo se pueden estudiar como efectos adversos en ensayos clínicos relacionados con ETA de uso farmacéutico, pero nunca se podría utilizar un diseño experimental para consumos recreativos. Sin embargo, sí se podrían plantear estudios observacionales prospectivos y multicéntricos con grupo control apareado. Los estudios con este diseño permitirían una adecuada identificación de la población de estudio y la obtención de información de calidad para todas las variables que influyan en el resultado final, además de facilitar un análisis ajustado por posibles factores de confusión y con largo seguimiento en el tiempo. Sería de suma importancia prevenir en estos estudios factores de confusión ya conocidos como el hábito de fumar, el consumo concomitante de otras sustancias, la hipertensión arterial, las enfermedades metabólicas, etc. También sería de gran relevancia seleccionar muestras con tamaño suficiente que permitan observar un número suficiente de casos expuestos, aunque como han mostrado algunos estudios de cohorte incluidos en la revisión sistemática relacionada con el objetivo 3, esto puede resultar muy difícil al ser eventos y exposiciones de baja prevalencia en la población general. Este problema podría ser parcialmente resuelto escogiendo un diseño de casos y controles, en el cual se seleccionarían los casos de antemano. No obstante, persistiría la dificultad de hallar suficientes participantes expuestos para garantizar una potencia estadística adecuada para detectar asociaciones moderadamente fuertes. Una posible solución sería el uso de un diseño de casos cruzados consigo mismos (case-cross-over), utilizando como controles los propios casos en distintos momentos de exposición o no al factor de riesgo estudiado. Todas estas consideraciones, orientadas a futuras investigaciones, quedarán ordenadas en el siguiente apartado.

6.3 RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

De las tres revisiones realizadas, una está basada mayoritariamente en estudios descriptivos no analíticos, y las otras dos en estudios observacionales analíticos, pero con alto riesgo de errores sistemáticos. Esto limita seriamente nuestra capacidad de llegar a conclusiones firmes, pero nos permite hacer una serie de recomendaciones para futuras investigaciones basándonos en un exhaustivo análisis de las deficiencias observadas. Con el fin de facilitar la comprensión hemos dividido estas recomendaciones en tres grupos; las referentes al diseño de los estudios, las que se ocupan de los errores sistemáticos o sesgos, y las que conciernen al control estadístico de los estudios.

6.3.1 Recomendaciones de diseño metodológico

La escasez de estudios observacionales detectados en nuestra revisión se encuentra en parte relacionada con las dificultades éticas que presenta el desarrollo de investigaciones en este campo. Resulta prácticamente imposible realizar estudios experimentales para esta asociación. Pero tampoco resulta fácil realizar estudios observacionales. La obtención de muestras suficientemente grandes es difícil debido a la baja incidencia de complicaciones neurológicas agudas en algunos grupos de edad y las peculiaridades de las poblaciones usuarias de psicoestimulantes, sobre todo en lo que se refiere al uso ilícito y recreativo.

No obstante, es posible un abordaje de este problema a través de estudios observacionales como los de cohorte, de casos y controles, o incluso con diseños transversales. Los estudios de cohortes bien diseñados podrían aportar la información necesaria para determinar el nivel de exposición que se asocia a complicaciones neurológicas agudas y conocer el perfil de los usuarios de psicoestimulantes con mayor riesgo de ECV o crisis convulsivas. Sin embargo, se requerirían grandes esfuerzos conjuntos para realizar cohortes de este tipo, sobre todo si se desea elevar los estándares de investigación actuales (458), por lo que tal vez podrían resultar bastante más eficientes los diseños de casos cruzados consigo mismos (459), pese a que presentan algunas desventajas metodológicas (405).

El diseño de un estudio de cohorte resulta óptimo para identificar y caracterizar un factor de riesgo relativamente poco extendido en la población, sobre todo en algunos grupos de edad, como es el uso de psicoestimulantes en relación con la ocurrencia de complicaciones neurológicas agudas. Este tipo de diseño permitiría determinar la incidencia de ECV o crisis convulsivas, junto al riesgo relativo o la razón de tasas de incidencia, lo que si se dieran otros condicionantes podría permitir inferencias causales. Además, permitiría estudiar a la vez otras posibles consecuencias del uso de psicoestimulantes, aprovechando así mejor los recursos invertidos. En particular, estos estudios ayudarían a estimar la fracción atribuible de ECV por consumo de psicoestimulantes, especialmente entre los grupos de jóvenes o personas de mediana edad. Y podrían describir los efectos en exposiciones de diferentes niveles, ya que la mortalidad y los años de vida ajustados por discapacidad atribuibles al consumo de psicoestimulantes podrían ser considerables y variar. El problema es que son estudios muy costosos de realizar, y hay que optimizar los gastos, sobretodo de los prospectivos, que son los que tienen menor riesgo de sesgo. Alternativamente se podría realizar una recogida de datos retrospectiva que aunque presenta mayor riesgo de sesgo, abarata mucho los costes de estos estudios. En esta modalidad los resultados se recogen posteriormente al evento, y esto significa que el objetivo con que se recogieron puede no coincidir con el del estudio y por ese motivo aparecer lagunas en la información. Esto puede incorporar errores en la medida de la exposición a psicoestimulantes y limitar el control de potenciales factores de confusión, pero también acorta mucho los plazos del estudio, por lo que puede ser el diseño más adecuado para inferir una relación de causalidad. No obstante, el empleo de esta metodología implica asumir las limitaciones inherentes a la misma y a la asociación buscada. Por un lado, se requerirían muestras grandes para investigar esta relación, dada la baja prevalencia de ECV en jóvenes (406;460), que es el grupo de mayor prevalencia de consumo de psicoestimulantes (14). Por otro, las ECV presentan altas tasas de mortalidad y discapacidad física como afasia y amnesia (412;460), que dificultan la recogida de datos. Por otra parte, la recogida de datos en crisis convulsivas puede verse también afectada, por no acudir todos los enfermos al médico, sobre todo si sufren crisis convulsivas con frecuencia. Finalmente, la asociación buscada puede requerir un tiempo de inducción o latencia, lo que aumenta muchos los costes de cualquier estudio longitudinal. Por todo ello, a pesar de

que metodológicamente el nivel de evidencia generado es peor, los estudios de casos y controles constituyen uno de los diseños más frecuentemente utilizados en este campo. Permiten con una muestra mucho menor identificar una posible asociación causal y no entrañan problemas éticos. Son estudios eficientes, que nos permiten estudiar eventos poco frecuentes como las complicaciones neurológicas agudas y que aportan mucha información sobre los mismos, realizándose de manera retrospectiva y en un breve periodo de tiempo. No obstante también presentan limitaciones a considerar. No permiten estimar la incidencia o prevalencia del fenómeno, salvo que se encuentren anidados en estudios de base poblacional. Además, solo se podría estudiar un desenlace en cada estudio, aunque por contra se podrían estudiar varios factores de riesgo en el mismo estudio. Por su diseño, los estudios de casos y controles tienen un elevado riesgo de sesgos, tanto por las dificultades para seleccionar participantes representativos, como para recoger la información válida sobre el uso de psicoestimulantes (debido sobre todo a que la información se recoge tras aparecer las complicaciones neurológicas agudas con las limitaciones que esto implica). También en este caso habría que prestar especial atención a potenciales factores de confusión, para tener la oportunidad de controlar su efecto.

Parte de estas dificultades se podrían solventar utilizando un diseño de casos cruzados. Si bien este diseño tampoco permite un seguimiento en el tiempo, y no permite determinar el RR de la relación, requiere una muestra aún menor que los estudios de casos y controles. Además, se ajustaría muy bien al estudio de eventos tan raros como las complicaciones neurológicas agudas en grupos de edad jóvenes, con mayores prevalencias de uso de psicoestimulantes. Por otra parte, como los casos son sus propios controles permite un ajuste perfecto por los potenciales factores confusores medidos o no medidos que se mantienen estables en el tiempo. No obstante, resulta difícil definir el período de riesgo y seleccionar un período control válido. Aun así es este el diseño más adecuado para el estudio de la relación entre complicaciones neurológicas agudas y uso de psicoestimulantes si tenemos en cuenta las limitaciones impuestas por los factores éticos, económicos y epidemiológicos en los diseños considerados anteriormente.

La investigación de una asociación causal entre las complicaciones neurológicas agudas y el uso de psicoestimulantes a través de estudios transversales no resulta adecuada para inferir causalidad, si bien pueden aportar información que ayude a describir la relación e indicios que apunten la necesidad de estudiar dicha relación más a fondo. Estos estudios cuando se selecciona un grupo control pueden aportar medidas de asociación, pero su interpretación se ve limitada porque no puede determinarse el sentido o dirección de la asociación. Y aunque la dirección es bastante evidente en la relación que estudiamos, ya que no es fácil imaginar que una complicación neurológica aguda pueda provocar un aumento en el uso recreativo de psicoestimulantes, no se podría descartar del todo al existir por ejemplo una línea de tratamientos de recuperación post ECV con ETA o personas que pueden utilizar sustancias euforizantes para evadirse de sus problemas. O sea que, aunque los estudios transversales presentan un valor limitado inherente a su diseño, pueden ser una contribución valiosa y eficiente al estado actual del conocimiento ya que es improbable que las complicaciones neurológicas agudas conduzcan a un aumento del uso de psicoestimulantes. Aun así, tampoco resuelve este diseño el problema de necesitar una muestra muy amplia debido a las bajas prevalencias de complicaciones neurológicas agudas y uso de psicoestimulantes, aunque sí permite determinar todo tipo de prevalencias, sobre todo si el estudio es de base poblacional.

Tabla 14: Características de diversos diseños de estudios para investigar la asociación entre uso de psicoestimulantes y ocurrencia de complicaciones neurológicas

Tipo de diseño	Cohortes	Casos y controles	Casos cruzados	Transversales
Resultados	>Incidencia del evento >RR o razón de incidencias	>Prevalencia de exposición >OR	>Prevalencia de la exposición en período de riesgo >OR o proporción de tasas	>Prevalencia de exposición en participantes con evento >Prevalencia de evento en participantes expuestos >Si grupo control: OR con limitaciones en interpretación

Fortalzas	>Factibles:Ensayos clínicos no son éticos >Estudio de la asociación de psicoestimulantes con otros desenlaces	>Muy adecuado para estudiar exposiciones raras (uso psicoestimulantes) >Esstudio de la asociación de CNA con otras exposiciones >Más económicos que los de cohortes	>Requiere muestra menor >Muy adecuado para eventos y exposiciones raros >Selección controles válidos >Buen control de confusores no cambiantes	>A menudo muestras poblacionales representativas >Factibilidad:sobretodo reclutando usuarios de psicoestimulantes en tratamiento
Debilidades	>Precisa muestras muy amplias >Perdidas de seguimiento altas >Prospectivos: caros Retrospectivos: limitaciones de recogida de resultados.	>No proporciona RR >Muy difícil seleccionar controles válidos >Difícil validar la información sobre la exposición	>Dificultades para definir período de riesgo y seleccionar período control	>Imposible inferir causalidad >Precisa tamaño muestral muy grande
CNA: Complicaciones Neurológicas Agudas; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo				

6.3.2 Recomendaciones para minimizar el riesgo de sesgos

En todos los estudios se deberá realizar una buena recogida de la información, basada en definiciones claras y establecidas previamente.

En relación a la exposición a psicoestimulantes es crucial recoger el uso de psicoestimulantes considerando solo el consumo confirmado toxicológicamente, incluyendo datos sobre la dosis, vía y momento de consumo. No obstante, a menudo esto no es posible, por lo que hay que minimizar los sesgos de memoria consustanciales al consumo autoinformado. Esto se podría conseguir preguntando por periodos breves y recientes, y categorizando la intensidad y el tiempo de consumo de manera adecuada. El uso de entrevistas asistidas por ordenador con reconocimiento de voz (audio-CASI) ayuda a reducir el sesgo de confirmación por datos autoreferidos y garantiza a la vez la confidencialidad.

En relación a las complicaciones neurológicas agudas como desenlaces, resulta imprescindible recoger casos diagnosticados por médicos, basados en criterios diagnósticos objetivos y especificar los subtipos clínicos. Eso también debe ser así cuando sean desenlaces autoreferidos en los que solo se

deberán considerar casos diagnosticados por médicos, sin perder de vista que mejoras en los métodos de diagnóstico como por ejemplo en tecnologías radiológicas, pueden causar un sesgo de período en estudios de cohortes largos.

Más allá de las definiciones del desenlace y la exposición principales, han de tomarse determinadas medidas que ayudarán a reducir el riesgo de sesgo dependiendo del diseño metodológico utilizado. Así, por ejemplo, en los estudios de cohortes es crucial evitar las pérdidas en el seguimiento como principal fuente de sesgo, y si ocurren, cuantificarlas y recoger el motivo para poder considerar las causas y analizar posibles diferencias entre grupos e individuos. Unas pérdidas de seguimiento importantes pueden hacer perder la consistencia del estudio. El protocolo debe además estar correctamente especificado cómo se llevó a cabo el seguimiento. Este debe ser similar en ambas cohortes y para evitar sesgos, se debe mantener el ciego.

En general, por la mayor probabilidad de sesgos hay que considerar a los estudios de cohorte retrospectivos frente a los prospectivos como de menor consistencia, aunque el uso de definiciones claras y previamente establecidas pueda ayudar a minimizar los defectos en la información recogida. Esto ayudaría a detectar y realizar un buen control de factores de confusión, y evitar así que influyan en los resultados.

Los estudios de casos y controles, que son los que más frecuentes en este campo, presentan un elevado riesgo de incluir varios sesgos. No obstante, con un adecuado control, estos estudios pueden aportar evidencia muy útil para evaluar una asociación.

Tabla 15: Principales sesgos de los diseños de estudios para investigar la asociación entre el uso de psicoestimulantes y la ocurrencia de complicaciones neurológicas.

Tipo de diseño	Cohortes	Casos y controles	Case–crossover	Transversales

Sesgo de selección	>Evitar sesgos por pérdidas de seguimiento	>Mejor controles no hospitalarios >A menudo datos incompletos sobre exposición en registros clínicos >Separar primeros desenlaces de los repetidos >Sesgos de supervivencia y de accesibilidad al tratamiento	>Aparecerá un sesgo de selección si la exposición no es idénticamente representativa en el período de riesgo y en el de referencia	>Frecuente sesgo de supervivencia, por lo que se debe evitar incluir participantes supervivientes de ECV o de uso de ETA >Utilizar muestreo de calidad. No períodos de referencia largos porque aumentan el riesgo de desenlaces con mejor pronóstico
Sesgo de información	Exsición: posibles sesgos de memoria si el consumo es autoinformado. Para reducirlo preguntar por períodos breves y categorizar exhaustivamente la intensidad del consumo. El sesgo de confirmación por datos autoreferidos se controla mediante entrevistas asistidas por ordenador con reconocimiento de voz (audio-CASI) y garantizando confidencialidad. Si es viable, realizar confirmación toxicológica. Desenlace: Siempre diagnóstico médico, especificando subtipos. En desenlaces autoreferidos, considerar sólo diagnósticos médicos. Mejoras en el diagnóstico pueden causar un efecto de período en de cohortes de larga duración.			
ECV: Enfermedad Cerebrovascular; ETA: Estimulantes de Tipo Anfetamínico; PE: Psicoeestimulantes				

Debe especificarse claramente la población de referencia de la que se obtienen los casos para evitar sesgos de selección: definición de caso, criterios de inclusión y exclusión. Por ejemplo, en la relación que nos ocupa debería considerarse incluir solo casos incidentes para evitar un sesgo de supervivencia, e incluir solo primeros eventos, por desconocer el efecto de los psicoestimulantes en pacientes con complicaciones neurológicas agudas. Además, solo deberían considerarse casos confirmados que usen criterios diagnósticos ampliamente utilizados y fácilmente comparables como son los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

En la selección de controles hay que especificar claramente su procedencia e intentar que provengan de la misma población de referencia de los casos para garantizar su comparabilidad. En nuestro caso parecería más adecuado seleccionar controles no hospitalizados procedentes de poblaciones similares a los casos estudiados. De esta forma se evitarían posibles diferencias entre grupos en cuanto al acceso a la atención sanitaria, y la prevalencia de otros factores de riesgo de complicaciones neurológicas agudas como el tabaquismo o la HTA. Además, interrogando a todos los pacientes jóvenes sobre un posible uso de psicoestimulantes se reduciría el riesgo de sesgo secundario a fuentes de información. Esta medida

compensaría en gran medida las limitaciones propias de los usuarios con bajo nivel (Galea & Vlahov 2002). Tanto el diagnóstico incompleto como el sesgo de selección hacia casos más graves suelen considerarse como prácticamente inevitables (Ferro et al., 2010). Pero a pesar de todos los posibles defectos mencionados, un estudio riguroso y amplio de casos y controles en personas de 15 a 49 años es probablemente una de las opciones más adecuadas para investigar esta relación, sobre todo si se intenta minimizar el riesgo de sesgo y controlar los principales factores de confusión citados en la Tabla 15. La opción alternativa sería un estudio de casos cruzados en el que se tuviesen en cuenta medidas muy similares para reducir el riesgo de sesgos de selección e información. En este tipo de diseño sería además muy importante controlar que la oportunidad de haber podido consumir psicoestimulantes sea similar en el período de riesgo y en el período control, o alternativamente seleccionar periodos de tiempo control que sean anteriores y posteriores al del evento.

Finalmente, se debe reducir el riesgo de sesgo de supervivencia incluyendo solo casos incidentes y tener cuidado en los muestreos, ya que puede suceder que se seleccionen con mayor facilidad casos con complicaciones neurológicas agudas de mejor pronóstico.

6.3.3 Recomendaciones para un correcto control estadístico

En todos estos estudios es importante realizar un adecuado control estadístico de los posibles factores de confusión. Al no poder asignar aleatoriamente la exposición en los estudios observacionales aparecen confusores que se relacionan tanto con la exposición y el desenlace, y que se distribuyen de forma desigual entre los grupos que se comparan. Una adecuada

planificación del diseño ayuda a evitar o disminuir la posibilidad de incurrir en un error sistemático de este tipo, pero se debe complementar con un correcto control estadístico a posteriori que permita reducir el efecto de factores de confusión conocidos o medidos.

En el caso de la asociación entre uso de psicoestimulantes y complicaciones neurológicas agudas esto es un desafío metodológico, dado el gran número de potenciales factores de confusión que existen y la dificultad de medirlos. Aplicar la metodología de puntuaciones de propensión o propensity score (461;462) permite considerar más factores de confusión que los métodos convencionales (463;464), sin embargo no resuelve el problema de la confusión residual por factores no medidos, que se encuentra sobre todo con frecuencia en estudios basados en registros clínicos (464). En esos casos la aplicación de una técnica de variable instrumental que utiliza una variable externa o instrumental para lograr que todas las variables preexposición medidas y no medidas queden balanceadas entre los grupos de expuestos y no expuestos, podría ayudar a ajustar los factores de confusión no medidos (465;466). El problema es identificar y disponer de información para estas variables instrumentales. En estas revisiones sistemáticas se ha podido identificar un número de potenciales factores de confusión relacionados con la exposición (psicoestimulantes) y el desenlace (diferentes complicaciones neurológicas agudas), que han de ser considerados a la hora de analizar la asociación entre ambos. En la tabla 16 se describen desglosados por las diferentes exposiciones y complicaciones neurológicas agudas estudiadas.

Tabla 16: Control estadístico de la confusión en los estudios centrados en la asociación entre el uso de psicoestimulantes y la ocurrencia de complicaciones neurológicas.

Ajustes más relevantes/ principales confusores a considerar		
Exposición	Cocaína	Historia de consumo (duración, frecuencia de uso) Nivel de dependencia (escalas validadas como la Severity of Dependence Scale)

		Vía de administración (inyectada, esnifada, fumada) Forma de presentación(base, clorhidrato) Pureza y adulterantes
	ETA Ilícitas	Sustancia de uso habitual/Policonsumo Historia de consumo (duración, frecuencia de uso) Nivel de dependencia (escalas validadas como la Severity of Dependence Scale) Vía de administración (inyectada, esnifada, fumada) Forma de presentación consumida (base, clorhidrato) Pureza y adulterantes
	ETA Lícitas	Sustancia de uso habitual/Policonsumo de estimulantes? Motivo de uso y si es prescrito/no prescrito Historia de consumo (duración, frecuencia de uso) Nivel de dependencia (escalas validadas como la Severity of Dependence Scale)
	Otras sustancias	Frecuencia de consumo de otras sustancias psicoactivas (alcohol, cannabis, opioides, benzodiacepinas) Dependencia de otras sustancias psicoactivas o de prescripción Tabaquismo
Desenlace	Complicaciones previas	Características y nº de eventos previos, antecedentes familiares de complicaciones neurológicas estudiadas
	Detalles diagnósticos	Si fue diagnóstico clínico o clínico-radiológico Subtipos clínicos de ECV y CC
	Variables demográficas	Edad, sexo, grupo étnico, nivel socioeconómico
Otros factores	Otros factores de riesgo conocidos	> Anticonceptivos orales, embarazo, puerperio, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemias, obesidad, coagulopatías, cardiopatías, infección por VIH, otros problemas neurológicos o inmunológicos, anomalías de la vasculatura encefálica, migraña, trastornos mentales concomitantes. >Tiempo transcurrido entre exposición y desenlace (minimizar el sesgo de supervivencia).

CC: Crisis Convulsivas; ECV: Enfermedad Cerebrovascular; ETA: Estimulantes de Tipo Anfetamínico; PE: Psicoeestimulantes

En resumen, bajo condiciones óptimas de tiempo y recursos, se recomienda realizar un estudio con diseño de cohorte mixto en el que se recoge la exposición en el pasado y continúa en el futuro. Las dificultades para seleccionar una gran muestra podría superarse anidando el estudio en una cohorte en curso o mediante la preparación de una investigación conjunta entre varias instituciones. Como se ha señalado arriba, el riesgo de sesgo y confusión se podría controlar de manera eficaz aplicando este diseño. No obstante, se requerirían grandes esfuerzos conjuntos para realizar estudios de cohortes nuevos y mejores que eleven los estándares de investigación actuales (458), por lo que se considera que otros enfoques epidemiológicos podrían ser más razonables. Por ejemplo, aplicar un diseño de casos cruzados, ya que nos permite describir la asociación con un considerable menor esfuerzo económico y organizativo. Además, requiere menos tiempo de desarrollo y sortea los problemas derivados del bajo número de eventos y expuestos que se encuentran las investigaciones de esta relación. Este diseño permitiría también

estimar la prevalencia de la exposición durante el período de riesgo y valorar mejor la necesidad de investigaciones consecutivas. Así que, aunque se trata de una opción con limitaciones y que aporta menos información y de menor calidad que los estudios de cohorte, parece la opción más realista para explorar la asociación entre complicaciones neurológicas agudas y el uso de psicoestimulantes.

7 CONCLUSIONES

1. La asociación entre complicaciones neurológicas agudas y uso de psicoestimulantes es plausible biológicamente, pero la evidencia existente es débil. Se precisan estudios con mayor calidad metodológica para generar evidencia más sólida.

2. A pesar de la abundancia de publicaciones sobre la asociación entre uso de cocaína y crisis convulsivas, no se dispone de suficiente evidencia publicada que confirme esta asociación.

3. Existe una débil evidencia de un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular asociado al uso de cocaína, por lo que se requiere confirmación mediante estudios con diseño y metodología adecuados que consideren además los diferentes subtipos de enfermedad cerebrovascular.

4. Existe un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular hemorrágica asociada al uso de ciertos estimulantes de tipo anfetamínico, pero hay que investigar un posible efecto de género, considerar otros subtipos de enfermedad cerebrovascular y confirmar que existe un efecto de clase de los estimulantes de tipo anfetamínico en la etiología de enfermedad cerebrovascular.

5. Existe una ausencia de estudios que se centren específicamente en la relación entre el uso recreativo o instrumental de psicoestimulantes y la ocurrencia de complicaciones neurológicas agudas, y consideren posibles confusores o modificadores del efecto como el estilo de vida y las pautas de consumo (frecuencia, dosis y duración del consumo, vía de administración)

6. Al estudiar la asociación entre psicoestimulantes y riesgo de enfermedad cerebrovascular, los resultados deberían desagregarse para los diferentes subtipos de enfermedad cerebrovascular, en los que pueden estar implicados diferentes mecanismos etiológicos.

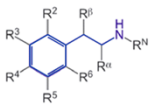
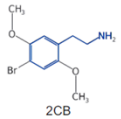
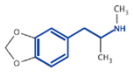
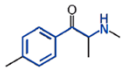
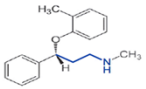
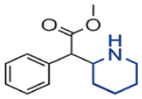
8 ANEXOS

8.1 GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ATI	Accidente Transitorio Isquémico
aOR	Odd Ratio ajustadas
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
cOR	Odd Ratio crudas
ICD-9-CM	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión
DEA	Drug Enforcement Administration
ECV	Enfermedad Cerebrovascular
EDADES	Encuesta sobre alcohol y drogas en España
ESTUDES	Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España
ETA	Estimulantes de tipo anfetamínico
EEUU	Estados Unidos de América
FDA	Food and Drug Administration
IQAS	ITINERE Quality Assessment Scale
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
OR	Odds Ratio
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

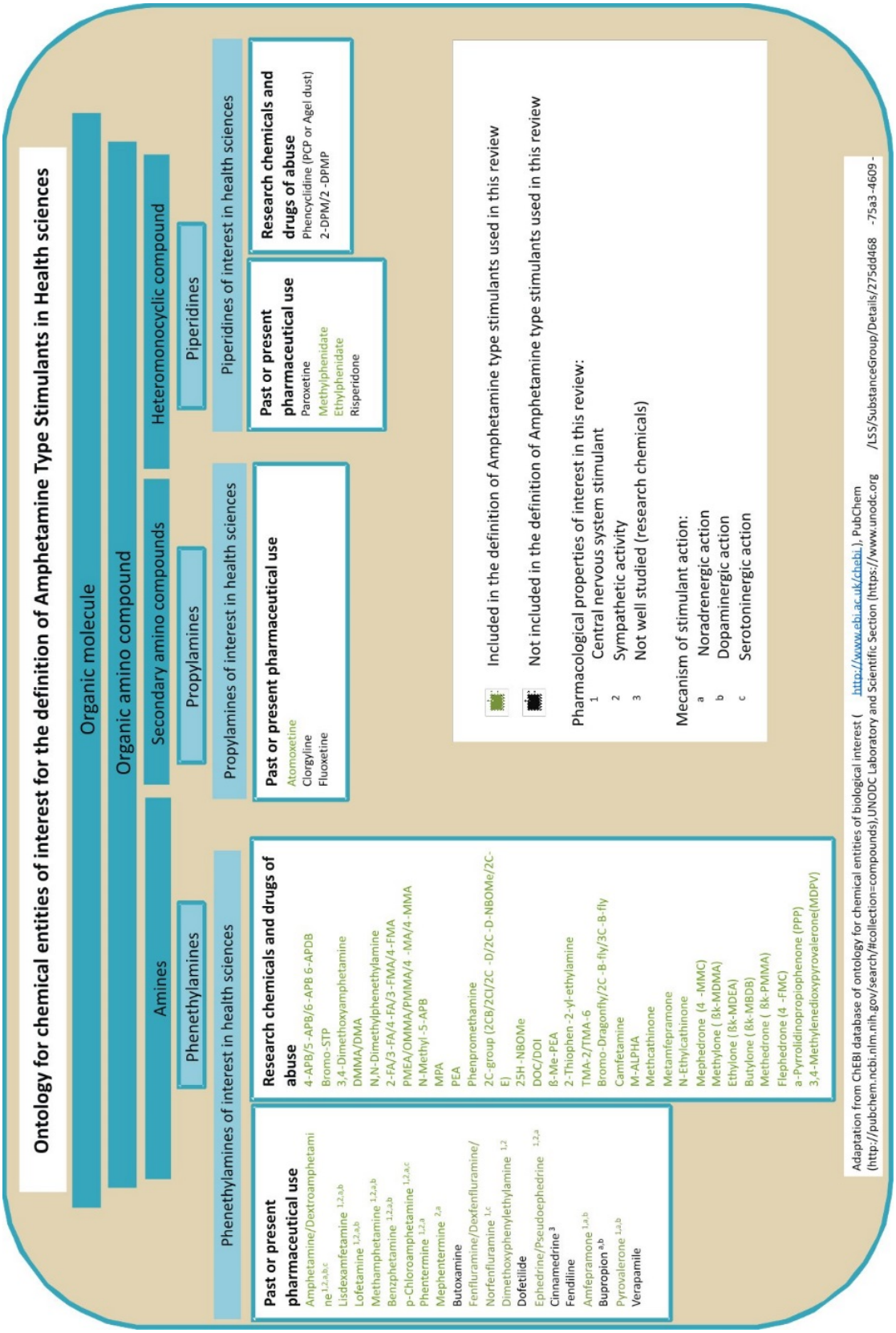
Estimulantes del tipo anfetamínico: Resumen de aspectos relevantes de las diferentes clasificaciones utilizadas.

AMPHETAMINE TYPE STIMULANTS: SUMMARY OF RELEVANT ASPECTS OBTAINED FROM CLASSIFICATIONS USED IN RELATED DISCIPLINES.

Chemical aspects				Pharmacological aspects			Substance misuse/abuse aspects
Chemical Class Super class and Relevant Doughter Classess (Subgroups)			**Molecular structure and examples.** Generic class structure	**Pharmacological effects**	**Commun mecanism of action**	**Medical indications, other uses and abuse**	**Misuse/Abuse potential included legal regulation**
Organic amino compound	Amines	Super Class: Benzenoids **Phenethylamines**	 Phenethylamines Dougher classes examples of Substituded Phenethylamines:  2CB  MDMA  MEPHEDRONE	**CNS stimulants** Empathogens Psychedelics (Hallucinations) Anorectics Bronchodilators Decongestant Antidepressants Among others	**Releases norepinephrine and dopamine, as well serotonine** (as agonist and also uptake inhibitors). Also appears to induce acetylcholine release via a glutamate-mediated mechanism and this group includes antilipemic agents, calcium channel blockers and monoamine oxidase inhibitors, too.	**Medical use:** Depression Weight loss Mood and attention enhancer (ADHD) **Performance enhancing (Athletes)** **Recreational use:** Psychonautic/experimental drug use **Research Chemicals**	Broad group of compounds, sustained to different legal regulations and with different misuse potential.
				CNS stimulant Empactogene Psychedelics (Hallucinations) Aphrodisiac	**Releases norepinephrine and dopamine, binds (agonist) to serotonin receptors** in the brain which probably explains its hallucinogenic effects, but little or no academic research has been conducted:	**Recreational use:** Psychonautic/experimental drug use **Research Chemicals**	Most schedule I in the United States and other countries, being ilegal to manufacture, buy, possess, or distribute the substance. But also some not scheduled, being it´s distribution legal. Anecdotical use among drug users and difficult to evaluate potential risk
				CNS stimulant Empactogene Psychedelics (Hallucinations)	**Releases norepinephrine and dopamine, binds (agonist) to serotonin receptors** in the brain and acts as uptake inhibitor of serotonine, which probably explains its empactogenic and hallucinogenic effects.	**Recreational use** Psychonautic/experimental drug use **Research Chemicals**	Schedule I in the United States and most of countries, being ilegal to manufacture, buy, possess, or distribute the substance. Some included compounds as MDMA widly used in recreational settings and classified as high risk of abuse.
				CNS stimulant Empactogene Psychedelics (Hallucinations)	**Releases norepinephrine and dopamine, as well as binds serotonin.** Also uptake inhibitor action has been described. Substantial pharmacological similarities between some substituded cathinones and substituded Methylendioxyphenethylamines exist, as basic research shows.	**Recreational use:** Psychonautic/experimental drug use **Research Chemicals**	Most in process of being legally regulated. Some already scheduled, other still legal to manufacture distribute. Anecdotical use among drug users and difficult to evaluate potential risk of abuse.
	Sec. Amino compounds	Super Classs: Benzenoids **Propylamines**	 ATOMOXETINE	**ANS agents, with stimulant effect.** **Not all stimulants** (Atomoxetin = Non stimulant ADHD medication) Autonomic nervous system agent, with stimulant effect. Antidepressants	**Sympathomimetic agents**, often with alpha and/or beta-adrenergic effect. **Atomoxetin unclear**: Classified as an **norepinephrine reuptake inhibitor** (indirect sympathomimetic agent), probably producing a selective inhibition of the pre-synaptic norepinephrine transporter. Secondary effect on dopamine routes probable.	**Medical use:** Antiasmathics/descongestionants Urinary incontinence Weight loss Priapism Mood and attention enhancer (ADHD) **Recreational use:** Psychonautic/experimental drug use **Research Chemicals**	Most relevant pharmacoligic active compounds are regulated as prescription medicines, but others not regulated have an important potential of abuse. Although it´s use is anecdotical at this moment, psychonautic and recreational use has been documented. Several compounds of this group play an important rol in the ilegal production of amphetamines of abuse.
	Heteromonocyclic compound	Super Classs: Benzenoids **Piperidines**	 METHYLPHENIDATE	Many without pharmacological **action used as solvents, etc.** **Those with pharmacological actions:** **CNS stimulant** Antidepressants Vasodilators	**Dopamine-norepinephrine reuptake inhibitor,** increasing those catecholamines.	**Medical use:** Depression Weight loss Mood and attention enhancer (ADHD) Performance enhancing (Athletes) **Recreational use:** Psychonautic/experimental drug use **Research Chemicals**	Most relevant pharmacoligic active compounds are regulated as prescription medicines, but others not regulated have an important potential of abuse as ethylphenidate for example. Although it´s use is anecdotical at this moment, psychonautic and recreational use has been documented.

ATS: Amphetamine Type Stimulants, CNS: Central Nervous Sistem, ANS: Autonomic nervous system;
Source of information: PubChem (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/#collection=compounds); DrugBank (Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, Chang Z, Woolsey J. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34(Database issue):D668-72); National Drug File (http://bioportal.bioontology.org/ontologies/NDFRT?p=classes&conceptid=http%3A%2F%2Fpurl.bioontology.org%2Fontology%2FNDFRT%2FN0000010071); UNODC Laboratory and Scientific Section (https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467)

Ontología de los estimulantes de tipo anfetamínico de interés en ciencias de la salud.



Anexo 3: Estrategia de búsqueda utilizada en la revisión sistemática de la evidencia disponible para la asociación entre crisis convulsivas y consumo de cocaína en las bases de MEDLINE, EMBASSE, PsycInfo.

Pubmed			N
	MESH	**MeSH Included**	
1	Central Nervous System Disease	Seizure, Epilepsy, Status epilepticus.	
2	Emergency Medical Services / Emergencies	Emergency Medical Service Communication Systems Emergency Service, Hospital Trauma Centers Emergency Services, Psychiatric Poison Control Centers Transportation of Patients Ambulances + Stretchers Triage	
3	Emergencies		
4	Overdose		
5	Cocaine	Crack-cocaine	
6	Cocaine-related disorders		
7	(1 OR 2 OR 3 OR 4) AND (5 OR 6)		1508
	NO MESH		
9	Cocaine OR crack cocaine OR cocaine-related disorders		
10	Seizures OR Epilepsy OR status epilepticus		
11	#9 OR #10		
12	#7 OR #11		1739
13	**Limits Activated:** Humans, All Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, Publication Date from 1980/01/01 to 2011/01/12		**872**
Embase			
1	cocaine.mp. or cocaine/		
2	crackcocaine.mp.		
3	emergency care/		
4	seizures.mp. Or seizure.mp Or seizure/		
5	epilepsy.mp. or epilepsy/		
6	drug overdose/		
7	[64] AND (3 OR 4 OR 5 OR 6)		1962
8	**Limits Activated:** Humans, All Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, Publication Date from 1980/01/01 to 2011/01/12		**502**
PsyINFO			
1	AnyField:(seizure) OR AnyField:(epilepsy)		
2	AnyField:(cocaine) OR AnyField:(crack cocaine		
3	#1 AND #2		
4	IndexTermsFilt:("Cocaine" OR "Crack Cocaine"		
5	IndexTermsFilt:("Emergency Services" OR "Drug Overdoses" OR "Emergency Services" OR "seizures" OR "epilepsy" OR "Central nervous system disorders"		
6	#4 AND #5		
7	#3 OR # 6		128
8	**Limits Activated:** Humans, All Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, Publication Date from 1980/01/01 to 2011/01/12		**74**

Anexo 4: ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE para la evaluación de estudios transversales sobre la relación entre el uso de cocaína y crisis convulsivas.

A. Global		
A.1	The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic	
	Yes	*
	No	
B. Study Sample		
B.1	Case ascertainment (I)	
	Nationalwide survey/register/multicenter (not exclusively centered on one center/setting/venue)	*
	No/Not Specified	
B.2	Case ascertainment (II)	
	Exclusively poison center	
	Other	*
B.3	Evidence of (other) selection bias	
	No	*
	Yes/Possible (If Yes/Possible, provide details)	
B.4	Missing values in main variables of interest (outcome or exposure)	
	≤20%	*
	>20%/Not specified	
C. Exposure and outcome assessment		
C.1	Assessment methodology for cocaine consumption (I)	
	Interview/self reported	*
	No/Not specified	
C.2	Assessment methodology for cocaine consumption (II)	
	Blood and/or urine toxicology	*
	No/Not specified	
C.3	Assessment methodology for identification of seizures	
	Medical diagnosis	*
	Patient self-reports or not specified	
C. Analysis of results/control of confounding (outcomes of interest)		
D.1	Estimates are correctly identified and confidence intervals are given	
	Yes	*
	No	
D.2	Control of confounding‡,	
	Age and sex	*
	Chronic cocaine use	*
	Epilepsy antecedents	*
	Other known risk factor including other drugs, route…	*
	None	
Total		**/13**

‡At least a description of main potential confounding factors in relationship with main outcome

Anexo 5: ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE para la evaluación de estudios de casos y controles sobre la relación entre el uso de cocaína y crisis convulsivas

A. Global		
A.1	The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic	
	Yes	*
	No	
B. Study Sample		
B.1	Case ascertainment (I)	
	National survey/register/multicenter (not exclusively focusing on one center/setting/venue)	*
	No/Not Specified	
B.2	Case ascertainment (II)	
	Exclusively poison center	
	Other	*
B.3	Definition of controls	
	No history of seizures	*
	No description	
B.4	Source of selection of controls	
	Community	*
	Hospital, other health service or not specified	
B.5	Comparability of cases and controls	
	The same population and exclusion criteria are used for both cases and controls	*
	Missing values: ≤20% (global) and difference between case and control ≤10%	*
	None of the two previous statements	
C. Exposure and Outcome assessment		
C.1	Assessment methodology for cocaine use (I)	
	The same for cases and controls AND determination by interview/self-reported	*
	No/Not specified	
C.2	Assessment methodology for cocaine use (II)	
	Same for cases and controls AND Blood and/or urine toxicology	*
	No/Not specified	
C.3	Determination seizures	
	Medical diagnosis	*
	Patient´s self-reported or not specified	
D. Analysis of results/control of confounding		
D.1	Estimates are correctly identified and confidence intervals are given	
	Yes	*
	No	
D.2	Control confounding‡,	
	Age and sex	*
	Chronic cocaine use	*
	Other known risk factor including other drugs	*
	None	
	Total	**/14**

‡ Studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or adjusted for in analysis.

Anexo 6: Evaluación de los estudios transversales seleccionados en la revisión sistemática sobre la relación entre el uso de cocaína y crisis convulsivas.

	Anta	Blaho	Brody	Choy-Kwong	Derlet	Dhuna	Pascual-Leone	Rich	Sanjurjo	Lowenstein	Sopena	Ferri	Kaye	Schwarz	Koppel	Signs	Annengers	Moak	Steele	Harden	Olson	Thundiyil
A. Global																						
A. 1 The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic1,2																						
Yes	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*		*	*
No																						
B. Study Sample																						
B. 1 Case ascertainment (I)5																						
Nationalwide survey/register/multicentre (not exclusivelly centered on one centre/setting/venue)	*	*										*	*	*			*				*	*
No/Not Specified																						
B. 2 Case ascertainment (II)																						
Exclusively poison center																						
Other	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
B. 3 Evidence of (other) selection bias3																						
No	*											*	*				*					
Yes/Possible (If Yes/Possible, provide details)																						
B. 4 Missing values in main variables of interest (outcome or exposure)2,4,5																						
≤20%	*	*																			*	*
>20%/Not specified																						
C. Exposure and outcome assessment																						
C. 1 Assessment methodology for cocaine consumption (I)																						
Interview/ self reported	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*	*	*	*	*
No/Not specified																						

C.2	Assessment methodology for cocaine consumption (II)5																							
	Blood and/or urine toxicology	*		*			*	*	*	*	*	*	*				*	*			*			
	No/Not specified																							
C.3	Assessment methodology for seizures identification6																							
	Medical diagnosis	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				*	*	*		*	*	*	*
	Patient´s self-reported or not specified																							
C. Analysis results/control confounding (outcomes of interest)																								
D.1	Estimate correctly identify and confident intervals are given2,5																							
	Yes	*										*									*			*
	No																							
D.2	Any confounding control‡,4																							
	Yes	*	*	*		*		*	*				*		*	*	*	*		*	*			
	No																							
D.3	The majority of potential confounders (Age, sex, chronic cocaine use, epilepsy antecedents, and other known risk factors) are identified and taken into accountα,4																							
	Yes (3 or more)	*						*	*											*				
	No																							
D.2-3´	Control confounding‡,4																							
	Age and sex	*						*	*									*		*				
	Chronic cocaine use	*													*	*				*				
	Epilepsy antecedents	*				*		*	*			*	*							*	*			
	Other known risk factor including other drugs, route…	*	*	*		*		*				*			*	*	*			*	*			
	None																							
D.2´´	Ajustment for confounding (Age, sex, chronic cocaine use, epilepsy antecedents, and other known risk factors)																							
	Yes-Good (Majority ok known confounders in model)	*																						
		*																						

Yes-Adequate (The main confounders odjusted for)	*						*												*				
No	/																						
	1						1																
	1	8	7	4	7	5	1	9	5	5	8	7	5	7	7	8	6	6	9	9	3	5	6

‡At least descriptive of main potential confounding factors in relationship with main outcome

α studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or ajusted for in analysis.

Source

1. Newcastle-Ottawa assessment scale case-control
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network
3. Liverpool (Exposition to air pollution and Pneumonia study
4. N Siegfried et al. Instrument (Lancet´s HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies
5. NDARC (National Drug and Alcohol Research Centre)
6. Ad Hoc

Anexo 7: Evaluación del estudio de casos y controles seleccionado en la revisión sistemática sobre la relación entre el uso de cocaína y crisis convulsivas.

		Ng et al.
A. Global		
A.1	The study question of interest is clearly focused in relation to de reviewed topic1,2	
	Yes	* *
	No	
B. Study Sample		
B.1	Case ascertainment (I)5	
	Nationalwide survey/register/multicentre (not exclusivelly centered on one centre/setting/venue)	*
	No/Not Specified	
B.2	Case ascertainment (II)	
	Exclusively poison center	
	Other	* *
B.3	Definition of controls1	
	No history of seizures	* *
	No description	
B.4	Source of selection of controls1	
	Community	*
	Hospital, other health service or not specified	
B.5	Comparability of cases and controls1,2,3,5	
	The same population and exclusion criteria are used for both cases and controls	* *
	Missing values: ≤20% (Global) and difference between case and control ≤10%	* *
	None of the two previous statements	
C. Exposure and Outcome assessment		
C.1	Assessment methodology for cocaine use (I) 1,6	
	The same for cases and controls AND determination by interview/self-reported	* *
	No/Not specified	

C.2	Assessment methodology for cocaine use (II) 1,5			
	Same for cases and controls AND Blood and/or urine toxicology	*		
	No/Not specified			
C.3	Determination seizures6			
	Medical diagnosis	*		*
	Patient´s self-reported or not specified			
D. Analysis results/control confounding				
D.1	Estimates are correctly identified and confident intervals are given2,5			
	Yes	*		*
	No			
D. 2	**Control confounding‡,4**			
	Age and sex	*		*
	Chronic cocaine use	*		
	Epilepsy antecedents	*	no applicable	
	Other known risk factor including other drugs	*		1
	None			
		/15	10/14	

‡ studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or ajusted for in analysis.

Source

1. Newcastle-Ottawa assessment scale case-control
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network
3. Liverpool (Exposition to air pollution and Pneumonia study
4. N Siegfried et al. Instrument (Lancet´s HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies
5. NDARC (National Drug and Alcohol Research Centre)
6. Ad Hoc

Anexo 8: Estrategia de búsqueda utilizada en la revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de cocaína y la ocurrencia de enfermedades cerebrovasculares para las bases de datos de MEDLINE, EMBASSE, SCOPUS, LILACS e IBECS.

Pubmed		**N**
	MESH	
1	Cerebrovascular Disorders	
2	Cocaine	
3	Cocaine-Related Disorders	
	NO MESH	
4	subarachnoid hemorrhage	
5	intracerebral hemorrhage	
6	stroke	
7	aneurysms	
8	cocaine	
9	crack cocaine	
10	crack-cocaine	
11	cocaethylene	
12	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 or #7) AND (#2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11**)**	**529**
Scopus		
1	cerebrovascular disease	
2	brain vasculitis	
3	brain ischemia	
4	acute brain disease	
5	coma	
6	sudden death	
7	brain circulation	
8	cocaine OR crack cocaine	
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6	
10	**Limits Activated:** Humans, All Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, Publication in Pubmed**157**	
PsyINFO		
1	(cerebrovascular disorders OR cerebrovascular accidents OR aneurysm OR subarachnoid hemorrhage OR cerebral small vessel disease OR cerebral hemorrhage OR cerebral ischemia OR stroke OR cerebral blood flow OR cerebral arteriosclerosis OR coma OR death OR sudden death OR neurotoxicity OR nervous system disorders)	
2	(cocaine OR crack cocaine	
3	#1 AND #2	
5	**Limits Activated:** Humans, Adulthood <age 18 yrs and older>, Adolescence < age 13-17 yrs>**155**	
LILACS		
1	trastornos cerebrovasculares OR Accidente Cerebrovascular OR Circulación Cerebrovascular OR hemorragia subaracnoidea OR hemorragia cerebral OR infarto cerebral OR coma OR vasculitis del sistema nervioso central OR trastornos relacionados con sustancias	
2	Cocaína or cocaina crack	
3	#1 AND #2	
4	**Límits: > 18 years.106**	
IBECS		
1	trastornos cerebrovasculares OR Accidente Cerebrovascular OR Circulación Cerebrovascular OR hemorragia subaracnoidea OR hemorragia cerebral OR infarto cerebral OR coma or vasculitis del sistema nervioso central OR trastornos relacionados con sustancias	
2	Cocaína or cocaina crack	
3	#1 AND #2	
4	**Límits: > 18 years.**	**94**

Anexo 9: ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE para la evaluación de estudios transversales sobre la relación entre el uso de cocaína y enfermedad cerebrovascular.

A. Global

A.1 The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic

Yes *

No

B. Study Sample

B.1 Case ascertainment (I)

Nationwide survey/register/multicenter (not exclusively centered on one center/setting/venue) *

No/Not Specified

B.2 Case ascertainment (II)

Exclusively poison center/Death register

Other *

B.3 Evidence of (other) selection bias

No *

Yes/Possible (If Yes/Possible, provide details)

B.4 Missing values in main variables of interest (outcome or exposure)

≤20% *

>20%/Not specified

C. Exposure and outcome assessment

C.1 Assessment methodology for cocaine consumption (I)

Interview/self reported *

No/Not specified

C.2 Assessment methodology for cocaine consumption (II)

Blood and/or urine toxicology *

No/Not specified

C.3 Assessment methodology for stroke identification

Medical diagnosis *

Patient´s self-report or not specified

D. Analysis results/control confounding (outcomes of interest)

D.1 Estimates are correctly identified and confidence intervals are given

Yes *

No

D.2 Control confounding[‡]

Age and sex *

Chronic cocaine use *

Stroke or other vascular antecedents *

HTA *

Smoking habit and other drugs *

None

/14

[‡]At least descriptive of main potential confounding factors in relationship with main outcome

[α] studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or adjusted for in analysis.

Anexo 10: ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE para la evaluación de estudios de casos y controles sobre la relación entre el uso de cocaína y enfermedad cerebrovascular.

A. Global

A.1 The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic[1,2]

Yes *

No

B. Study Sample

B.1 Case ascertainment (I)[5]

Nationwide survey/register/multicenter (not centered on one center/setting/venue) *

No/Not Specified

B.2 Case ascertainment (II)

Exclusively poison center/Death register

Other *

B.3 Definition of controls[1]

No history of stroke *

No description

B.4 Source of selection of controls[1]

Community *

Hospital, other health service or not specified

B.5 Comparability of cases and controls[1,2,3,5]

The same population and exclusion criteria are used for both cases and controls *

Missing values: ≤20% (Global) and difference between case and control ≤10% *

None of the two previous statements

C. Exposure and Outcome assessment

C.1 Assessment methodology for cocaine use (I) [1,6]

The same for cases and controls AND determination by interview/self-report *

No/Not specified

C.2 Assessment methodology for cocaine use (II) [1,5]

Same for cases and controls AND Blood and/or urine toxicology *

No/Not specified

C.3 Determination stroke[6]

Medical diagnosis /Autopsy *

Patient´s self-report or not specified

D. Analysis results/control confounding

D.1 Estimates are correctly identified and confidence intervals are given[2,5]

Yes *

No

D.2 Control confounding[‡,4]

Age and sex *

Chronic cocaine use *

Stroke or other vascular antecedents *

HTA *

Smoking habit and other drug use *

None

/16

[‡] Studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or adjusted for in analysis.

Anexo 11: Evaluación de los estudios transversales seleccionados en la revisión sistemática sobre la relación entre el uso de cocaína y enfermedad cerebrovascular.

		Westover	Qureshi
A. Global			
A. 1	The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic		
	Yes	* *	*
	No		
B. Study Sample			
B. 1	Case ascertainment (I)		
	Nationalwide survey/register/multicentre (not exclusivelly centered on one centre/setting/venue)	* *	*
	No/Not Specified		
B. 2	Case ascertainment (II)		
	Exclusively poison center/Death register		
	Other	* *	*
B. 3	Evidence of (other) selection bias		
	No	*	*
	Yes/Possible (If Yes/Possible, provide details)		
B. 4	Missing values in main variables of interest (outcome or exposure)		
	≤20%	* *	
	>20%/Not specified		
C. Exposure and outcome assessment			
C. 1	Assessment methodology for cocaine consumption (I)		
	Interview/self reported	* *	*
	No/Not specified		
C. 2	Assessment methodology for cocaine consumption (II)		
	Blood and/or urine toxicology	*	
	No/Not specified		
C. 3	Assessment methodology for stroke identification		
	Medical diagnosis	* *	
	Patient´s self-reported or not specified		
C. Analysis results/control confounding (outcomes of interest)			
D. 1	Estimate correctly identify and confident intervals are given		
	Yes	* *	*
	No		
D. 2	Control confounding‡		
	Age and sex	*	*
	Chronic cocaine use	*	*
	Stroke or other vascular antecedents	* *	*
	HTA	* *	*

	Smoking habit and other drugs	*	*	*
	None			
		/14	10	11

‡At least descriptive of main potential confounding factors in relationship with main outcome

α studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or ajusted for in analysis.

Source

1. Newcastle-Ottawa assessment scale case-control
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network
3. Liverpool (Exposition to air pollution and Pneumonia study
4. N Siegfried et al. Instrument (Lancet´s HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies
5. NDARC (National Drug and Alcohol Research Centre)
6. Ad Hoc

Anexo 12: Evaluación de los estudios de casos y controles seleccionados en la revisión sistemática sobre la relación entre el uso de cocaína y enfermedad cerebrovascular

		Feldmann	Broderick	Qureshi 98	Pettiti	Darke	Qureshi 01b	Qureshi 01c
A. Global								
A. 1	The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic1,2							
	Yes	*	*	*	*	*	*	*
	No							
B. Study Sample								
B. 1	Case ascertainment (I)5							
	Nationalwide survey/register/multicentre (not exclusivelly centered on one centre/setting/venue)	*	*	*	*	*		
	No/Not Specified							
B. 2	Case ascertainment (II)							
	Exclusively poison center/Death register							
	Other	*	*	*	*	*	*	*
B. 3	Definition of controls1							
	No history of stroke	*		*	*	*	*	*
	No descriptio n							
B. 4	Source of selection of controls1							
	Communit y	*	*	*			*	*
	Hospital, other health service or not specified							
B. 5	Comparability of cases and controls1,2,3,5							
	The same population and exclusion criteria are used for both cases and controls	*		*	*			
	Missing values: ≤20% (Global) and difference between case and control ≤10%	*	*	*		*	*	*
	None of the two previous statements							
C. Exposure and Outcome assessment								
C. 1	Assessment methodology for cocaine use (I) 1,6							
	The same for cases and controls AND determination by interview/self-reported	*	*	*	*	*	*	
	No/Not specified							
C. 2	Assessment methodology for cocaine use (II) 1,5							
	Same for cases and controls AND Blood and/or urine toxicology	*				*		
	No/Not specified							
C. 3	Determination stroke6							
	Medical diagnosis /Autopsy	*	*	*	*	*	*	*
	Patient´s self-reported or not specified							
D. Analysis results/control confounding								

D.1	Estimates are correctly identified and confident intervals are given2,5								
	Yes	*	*	*	*	*	*	*	*
	No								
D.2	Control confounding‡,4								
	Age and sex	*	*	*	*	*	*	*	*
	Chronic cocaine use	*			*				
	Stroke or other vascular antecedents	*	*	*	*	*			*
	HTA	*	*	*	*	*		*	*
	Smoking habit and other drugs	*	*	*	*	*	*	*	*
	None								
		/16	12	12	12	12	8	11	11

‡ studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or ajusted for in analysis.

Source

1. Newcastle-Ottawa assessment scale case-control
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network
3. Liverpool (Exposition to air pollution and Pneumonia study
4. N Siegfried et al. Instrument (Lancet´s HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies
5. NDARC (National Drug and Alcohol Research Centre)
6. Ad Hoc

Anexo 13: Estrategia de búsqueda utilizada en la revisión sistemática sobre la relación entre el consumo de ETA y la ocurrencia de enfermedades cerebrovasculares para las bases de datos de MEDLINE, EMBASSE, SCOPUS, LILACS e IBECS.

Pubmed		N
	MESH	
1	Cerebrovascular Disorders/epidemiology [MeSH Terms]	
2	Cerebrovascular Disorders/chemically induced [MeSH Terms]	
3	stroke/epidemiology [MeSH Terms]	
4	Stroke/chemically induced [MeSH Terms]	
5	Cerebral Hemorrhage/chemically induced [MeSH Terms]	
6	Aneurysm/pathology [MeSH Terms]	
7	Amphetamine-Related Disorders [MeSH Terms]	
7	Central Nervous System Stimulants [Pharmacological Action]	
8	Adrenergic Uptake Inhibitors [Pharmacological Action]	
9	Adrenergic alpha-Agonists [Pharmacological Action]	
10	Sympathomimetics [Pharmacological Action]	
11	Appetite Depressants [Pharmacological Action]	
12	Nasal Decongestants [Pharmacological Action]	
13	Ephedra/adverse effects [MeSH Terms]	
14	Phenylpropanolamine/adverse effects [MeSH Terms]	
15	Dexfenfluramine/ adverse effects [MeSH Terms]	
16	Cathinone [Supplementary Concept]	
17	Amphetamines/adverse effects [MeSH Major Topic]	
18	Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions/chemically induced	
19	Amphetamines/ toxicity [MeSH Major Topic]	
20	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	55 458
21	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	364 494
22	20 AND 21	2 316
	NO MESH	
23	amphetamine type stimulants"[Title/Abstract]) OR "methylamphetamine dependence" [Title/Abstract]) OR "amphetamine type stimulant abuse"[Title/Abstract]) OR "amphetamine type stimulants use disorders"[Title/Abstract]) OR "dextroamphetamine abuse"[Title/Abstract]	137
24	21 OR 23	364 567
25	20 AND 24	2 325
26	**Limits Activated:** Humans, All Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years, Publication Date from 1980/01/01 to 2016/01/31	**1325**
Embase		
Emtree		
1	'amphetamine$' OR 'methamphetamine'/exp OR 'dexamphetamine'/exp OR 'central stimulant agent'/exp OR 'cathinone'/exp	252 277
2	'cerebrovascular disease'/exp OR 'brain vasculitis'/exp OR 'coma'/exp OR 'sudden death'/exp OR 'brain circulation'/exp OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'subarachnoid hemorrhage'/exp OR 'brain hemorrhage'/exp	589 585
No entree		

3	'amphetamine type stimulant$' OR deoxyephedrine OR desoxyephedrine OR desoxyn OR madrine OR metamfetamine OR 'methamphetamine hydrochloride' OR methylamphetamine OR 'n methylamphetamine' OR 'd amphetamine' OR dexamphetamine OR dexedrine OR 'dextro-amphetamine sulphate' OR 'dextroamphetamine sulphate' OR 'd-amphetamine sulphate' OR stimulant$ OR adderall OR armodafinil OR benzphetamine OR cathinone OR dexmethylphenidate OR ephedrine OR fenethylline OR methylphenidate OR modafinil OR pemoline OR phendimetrazine OR phenmetrazine OR phentermine OR pholedrine OR prolintane OR sidnocarb	73 560
4	'intracerebral hemorrhage' OR stroke	291 879
5	1 OR 3	274 594
6	2 OR 4	667 526
7	5 AND 6	**7 648**
8	**Limits:** Embase, adolescent/adult, Humans, Publication date: 01/01/1980 to 15/07/2015	**1 637**

Scopus

TITLE-ABS-KEY

1	TITLE-ABS-KEY ("amphetamine type stimulant$" OR amphetamine$ OR methamphetamine OR deoxyephedrine OR desoxyephedrine OR desoxyn OR madrine OR metamfetamine OR "methamphetamine hydrochloride" OR methylamphetamine OR n-methylamphetamine OR d-amphetamine OR dextroamphetaminesulphate OR dexamphetamine OR dexedrine OR "dextro-amphetamine sulphate" OR dextroamphetaminesulphate OR "d-amphetamine sulphate" OR stimulant$ OR adderall OR armodafinil OR benzphetamine OR cathinone OR dexmethylphenidate OR dimethylamphetamine OR ephedrine OR fenethylline OR methylphenidate OR modafinil OR pemoline OR phendimetrazine OR phenmetrazine OR phentermine OR pholedrine OR prolintane OR sidnocarb OR "Central Nervous System Stimulants" OR "Adrenergic alpha-Agonists"	137 327
2	TITLE-ABS-KEY ("cerebrovascular disease" OR "Brain vasculitis" OR coma OR "sudden death" OR "Brain circulation" OR stroke OR "subarachnoid hemorrhage" OR "intracerebral hemorrhage")	509 627
3	(ALL(PMID 0*) OR ALL(PMID 1*) OR ALL(PMID 2*) OR ALL(PMID 3*) OR ALL(PMID 4*) OR ALL(PMID 5*) OR ALL(PMID 6*) OR ALL(PMID 7*) OR ALL(PMID 8*) OR ALL(PMID 9*))	3 475
4	1 AND 2 AND NOT 3	
5	AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1979) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1978) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1977)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "cp")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Case report") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Nonhuman") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Animals") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Animal experiment") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Animal") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Rat") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Animal model") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Rats") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD , "Animal tissue")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))	948

ISI WOK

Topic

1	TS=("ATS" OR "Amphetamine type stimulants" OR "Amphetamine" OR "Methamphetamine" OR "Deoxyephedrine" OR "Desoxyephedrine" OR "Desoxyn" OR "Metamfetamine" OR "Methamphetamine hydrochloride" OR "Methylamphetamine" OR "N-methylamphetamine" OR "D-amphetamine" OR "Dextroamphetaminesulphate" OR "Dexamphetamine" OR "Dexedrine" OR "Dextroamphetaminesulphate" OR "Dextro-amphetaminesulphate" OR "D-amphetaminesulphate" OR "Stimulant" OR "Phenethylamine" OR "Central Nervous System Stimulants" OR "Adrenergic alpha-Agonists")	142 794
2	TS=(“cerebrovascular disease” OR “brain vasculitis” OR “coma” OR “sudden death” OR “brain circulation” OR “stroke” OR “subarachnoid hemorrhage” OR “intracerebral hemorrhage”)	786 406
3	TS=("Pregnancy" OR "pregnant" OR "infant" OR "baby" OR "babies" OR "NICU" OR "neonat" OR "perinatal" OR "prematurity" OR "Premi" OR "premie" OR "premies" OR "preterm" OR "newborn")	2 684 260
4	1 AND 2 NOT 3	1 899

5	**Refined by:** [excluding] **RESEARCH AREAS:** (GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY OR VIROLOGY OR UROLOGY NEPHROLOGY OR INFECTIOUS DISEASES OR COMPUTER SCIENCE OR AUDIOLOGY SPEECH LANGUAGE PATHOLOGY OR BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY OR ENDOCRINOLOGY METABOLISM OR RHEUMATOLOGY OR SOCIOLOGY OR INFORMATION SCIENCE LIBRARY SCIENCE OR PSYCHOLOGY OR CHEMISTRY OR GOVERNMENT LAW OR ZOOLOGY OR CRIMINOLOGY PENOLOGY OR ORTHOPEDICS OR BUSINESS ECONOMICS OR HEMATOLOGY OR NUTRITION DIETETICS OR TRANSPLANTATION OR URBAN STUDIES OR PHYSICS OR SOCIAL SCIENCES OTHER TOPICS OR RADIOLOGY NUCLEAR MEDICINE MEDICAL IMAGING OR VETERINARY SCIENCES OR LINGUISTICS OR RESPIRATORY SYSTEM OR BIOPHYSICS OR INTEGRATIVE COMPLEMENTARY MEDICINE OR BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY OR PLANT SCIENCES OR ROBOTICS OR REHABILITATION OR SCIENCE TECHNOLOGY OTHER TOPICS OR OPTICS OR ONCOLOGY OR DEMOGRAPHY OR OPHTHALMOLOGY OR IMAGING SCIENCE PHOTOGRAPHIC TECHNOLOGY OR MICROSCOPY OR ENVIRONMENTAL SCIENCES ECOLOGY OR MATHEMATICS OR MEDICAL INFORMATICS OR ALLERGY OR LEGAL MEDICINE OR ENGINEERING OR TRANSPORTATION OR EDUCATION EDUCATIONAL RESEARCH OR SPECTROSCOPY OR REPRODUCTIVE BIOLOGY OR INSTRUMENTS INSTRUMENTATION OR CELL BIOLOGY OR OTORHINOLARYNGOLOGY OR HISTORY OR ANESTHESIOLOGY OR MICROBIOLOGY OR ETHNIC STUDIES OR MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY OR ENTOMOLOGY OR SPORT SCIENCES OR FOOD SCIENCE TECHNOLOGY OR DEVELOPMENTAL BIOLOGY OR GENETICS HEREDITY OR DERMATOLOGY OR COMMUNICATION OR IMMUNOLOGY OR DENTISTRY ORAL SURGERY MEDICINE OR AUTOMATION CONTROL SYSTEMS OR ANATOMY MORPHOLOGY OR ANTHROPOLOGY OR ACOUSTICS OR PUBLIC ENVIRONMENTAL OCCUPATIONAL HEALTH) AND [excluyendo] **Document type:** (MEETING OR PATENT OR CASE REPORT OR LETTER OR NEWS OR EDITORIAL) AND [excluyendo] **Year published:** (1957 OR 1961 OR 1973 OR 1970 OR 1977 OR 1966 OR 1971 OR 1962 OR 1963 OR 1956 OR 1959 OR 1955 OR 1958 OR 1951) AND [excluyendo] Databases: (MEDLINE)	41
LILACS		
1	"cerebrovascular disorders" OR stroke OR "subarachnoid hemorrhage" OR "cerebral hemorrhage" OR "amphetamine-related disorders" OR "brain-vascular" OR "intracerebral hemorrhage"	
2	amphetamines OR metamphetamine OR "2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine" OR "central nervous system stimulants" OR benzphetamine OR dexmethylphenidate OR ephedrine OR methylphenidate OR phentermine OR deoxyephedryne OR "d-amphetamine" OR stimulant$ OR phenethylamine OR cathinone OR modafinil	
3	1 AND 2	39
IBECS		
1	"cerebrovascular disorders" OR stroke OR "subarachnoid hemorrhage" OR "cerebral hemorrhage" OR "amphetamine-related disorders" OR "brain-vascular" OR "intracerebral hemorrhage"	
2	amphetamines OR metamphetamine OR "2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine" OR "central nervous system stimulants" OR benzphetamine OR dexmethylphenidate OR ephedrine OR methylphenidate OR phentermine OR deoxyephedryne OR "d-amphetamine" OR stimulant$ OR phenethylamine OR cathinone OR modafinil	
3	1 AND 2	8

Anexo 14: ITINERE QUALITY ASSESSMENT SCALE para la evaluación de estudios casos y controles y de cohortes sobre la relación entre el uso de estimulantes del tipo anfetamínico y enfermedad cerebrovascular.

A. Global

A.1 The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic[1,2]

Yes *

No

B. Study Sample

B.1 Case ascertainment (I)[5]

Nationwide survey/register/multicenter (not centered on one center/setting/venue) *

No/Not Specified

B.2 Case ascertainment (II)

Exclusively poison center/Death register

Other *

B.3 Definition of controls[1]

No history of stroke *

No description

B.4 Source of selection of controls[1]

Community *

Hospital, other health service or not specified

B.5 Comparability of cases and controls[1,2,3,5]

The same population and exclusion criteria are used for both cases and controls *

Missing values: ≤20% (Global) and difference between case and control ≤10% *

None of the two previous statements

C. Exposure and Outcome assessment

C.1 Assessment methodology for ATS use (I) [1,6]

The same for cases and controls AND determination by interview/self-report *

No/Not specified

C.2 Assessment methodology for ATS use (II) [1,5]

Same for cases and controls AND Blood and/or urine toxicology *

No/Not specified

C.3 Determination stroke or seizures[6]

Medical diagnosis /Autopsy *

Patient´s self-report or not specified

D. Analysis results/control confounding

D.1 Estimates are correctly identified and confidence intervals are given[2,5]

Yes *

No

D.2 Control confounding[‡,4]

Age and sex *

Chronic ATS use *

Stroke or other vascular antecedents

Epilepsy antecedents *

HTA *

Smoking habit and other drug use *

None

/16

[‡]Studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or adjusted for in analysis.

Anexo 15: Evaluación de los estudios de casos y controles seleccionados en la revisión sistemática sobre la relación entre el uso de estimulantes del tipo anfetamínico y enfermedad cerebrovascular.

			Derby	Pettiti	Arauz	Kernan	Morgenstern	Yoon	Broderick	Feldman
A. Global										
A.1	The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic1,2									
	Yes	*	*	*	*	*	*	*		
	No								*	*
B. Study Sample										
B.1	Case ascertainment (I)5									
	Nationwide survey/register/multicenter (not centered on one center/setting/venue)	*	*			*	*	*	*	*
	No/Not Specified/prescription register			*	*					
B.2	Case ascertainment (II)									
	Exclusively poison center/Death register									
	Other	*	*	*	*	*	*	*	*	*
B.3	Definition of controls1									
	No history of stroke	*	*	*		*	*	*	*	*
	No description				*					
B.4	Source of selection of controls1									
	Community	*	*		*	*	*		*	*
	Hospital, other health service or not specified			*						
B.5	Comparability of cases and controls1,2,3,5							*		
	The same population and exclusion criteria are used for both cases and controls	*	*	*	*			*	*	*
	Missing values: ≤20% (Global) and difference between case and control ≤10%	*						*		
	None of the two previous statements									
C. Exposure and Outcome assessment										
C.1	Assessment methodology for ATS use (I) 1,6									
	The same for cases and controls AND determination by interview/self-report	*		*	*	*	*	*	*	*
	No/Not specified/prescription register		x							
C.2	Assessment methodology for ATS use (II) 1,5									
	Same for cases and controls AND Blood and/or urine toxicology	*		*						
	No/Not specified/prescription register		x		x	x	x	x	x	x

C.3	Determination stroke6											
	Medical diagnosis /Autopsy	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
	Patient´s self-report or not specified											
D. Analysis results/control confounding												
D.1	Estimates are correctly identified and confidence intervals are given2,5											
	Yes	*	*	*		*	*	*				
	No								x	x		
D.2	Control confounding‡,4											
	Age and sex	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
	Stroke or other vascular antecedents	*		*								
	HTA	*	*	*		*	*	*				
	Smoking habit		*	*	*	*	*	*	*			
	Other drug use (at least alcohol)	*			*	*	*	*				
	None	*										
		/15	11	12	9	12	12	12	9	8		

‡Studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or adjusted for in analysis.

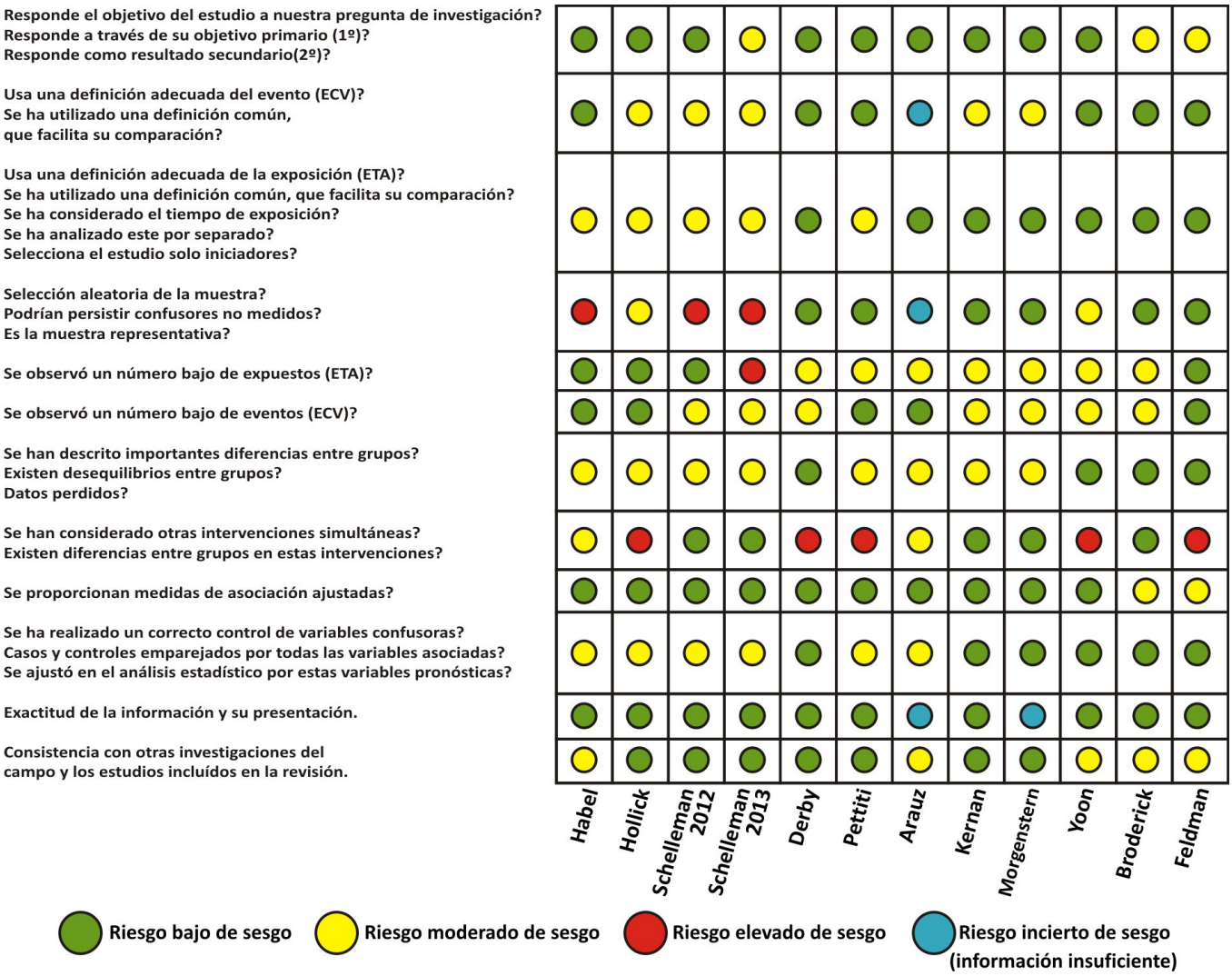
Anexo 16: Evaluación de los estudios de cohortes seleccionados en la revisión sistemática sobre la relación entre el uso de estimulantes del tipo anfetamínico y enfermedad cerebrovascular.

		Habel	Hollick	Schelleman 2012	Schelleman 2013
A. Global					
A. 1	The study question of interest is clearly focused in relation to the reviewed topic1,2				
	Yes	* *	*	*	*
	No				
B. Study Sample					
B. 1	Event ascertainment (I)5				
	Nationwide survey/register/multicenter (not centered on one center/setting/venue)	* *	*	*	*
	No/Not Specified				
B. 2	Event ascertainment (II)				
	Exclusively poison center/Death register				
	Other	* *	*	*	*
B. 3	Definition of event1				
	No history of stroke	*			
	No description	*	*	*	*
B. 4	Source of selection of controls (not exposed)1				
	Community	*	*		
	Hospital, other health service or not specified	*		*	*
B. 5	Follow-up: comparability of exposed and not exposed1,2,3,5				
	The same population and exclusion criteria are used for both exposed and not exposed	* *		*	*
	Missing values: ≤20% (Global) and difference between exposed and not exposed ≤10%	* *			
	None of the two previous statements				
C. Exposure and Outcome assessment					
C. 1	Assessment methodology for ATS use (I) 1,6				
	The same for exposed and not exposed AND determination by interview/self-report	* *	*		
	No/Not specified/prescription register			*	*
C. 2	Assessment methodology for ATS use (II) 1,5				
	Same for exposed and not exposed AND Blood and/or urine toxicolog	*			
	No/Not specifie/prescription register	*	*	*	*
C. 3	Assessment of outcome				
	Blinded, record linkage, reference to medical record	* *	*		*
	Unblinded, self-report, uncertain			*	
C. 4	Determination stroke6				
	Medical diagnosis /Autopsy	* *	*	*	*

	Patient´s self-report or not specified					
D. Analysis results/control confounding						
D. 1	Estimates are correctly identified and confidence intervals are given2,5					
	Yes	*	*	*	*	*
	No					
D. 2	Control confounding‡,4					
	Age and sex	*	*	*		
	Stroke or other vascular antecedents	*	*	*	*	*
	HTA	*	*	*	*	*
	Smoking habit	*	*	*		
	Other drug use	*				
	None					
D. 3	Assessment of prognostic factors					
	Interview /survey from charts with reproducibility demonstrated; or data base with documented accuracy	*	*	*		
	From data base without documentation of quality of abstraction of prognostic variables				*	*
		/17	14	12	9	9

‡Studies with * indicate that the group variable was either balanced between groups (10% or less difference) or adjusted for in analysis.

Anexo 17: Resumen de la evaluación de la calidad metodológica los estudios seleccionados.



9 BIBLIOGRAFÍA

(1) Chalout L. Une nouvelle classification des drogues genesomanogenes. Toxicomanies 1971;4:371-5.

(2) Caballero Martínez L. Adicción a la Cocaína:Neurobiología Clínica, diagnóstico y tratamiento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones.; 2005.

(3) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Pasta Básica de Cocaína. Cuatro décadas de historia, actualidad y desafíos. Lima-Peru: United Nations Publications; 2013.

(4) Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride: Are the differences myth or reality? JAMA 1996 Nov 20;276(19):1580-8.

(5) Grund JP, Stern LS, Kaplan CD, Adriaans NF, Drucker E. Drug use contexts and HIV-consequences: the effect of drug policy on patterns of everyday drug use in Rotterdam and the Bronx. Br J Addict 1992 Mar;87(3):381-92.

(6) Phillips J, Wynne R. Cocaine, the mystique and the reality. New York: 1980.

(7) Hunter GM, Donoghoe MC, Stimson GV. Crack use and injection on the increase among injecting drug users in London. Addiction 1995 Oct;90(10):1397-400.

(8) Johnson WA, Ouellet LJ. The injection of crack cocaine among Chicago drug users. Am J Public Health 1996 Feb;86(2):266.

(9) Siegel RK. New patterns of cocaine use: changing doses and routes. NIDA Res Monogr 1985;61:204-20.

(10) European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Policonsumo de drogas: patrones y respuestas. Resumen. Luxenburg: Publications Office of the European Union; 2009.

(11) Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. Addiction 2002 Jul;97(7):773-83.

(12) Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2012. Austria: Naciones Unidas; 2013.

(13) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2013. United Nations; 2013 May.

(14) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2016. United Nations Publications; 2016 May.

(15) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol. EU Drug Markets report. A strategic analysis. Luxenburg: Publications Office of the European Union; 2013.

(16) Cole C, Jones L, McVeigh J, Kicman A, Syed Q, Bellis M. CUT: A Guide to Adulterants, Bulking agents and other Contaminants found in illicit drugs. Centre for Public Health Liverpool John Moores University 2010 April:25-29.

(17) Karch SB, Mari F, Bartolini V, Bertol E. Aminorex poisoning in cocaine abusers. Int J Cardiol 2012 Jul 26;158(3):344-6.

(18) National Drug Control Startegy. Data Supplement 2012. Office of National Drug Control Policy, editor. 75. 2012.
Ref Type: Online Source

(19) TEDI. TEDI Trend Report. Nightlife Empowerment & Well-being Implementation Project (NEWIP); 2013.

(20) Kiszka M. Cocaine toxicity. Arch Med Sadowej Kryminol 2003 Apr;53(2):151-66.

(21) Fischman MW. The behavioral pharmacology of cocaine in humans. NIDA Res Monogr 1984;50:72-91.

(22) Adams EH, Durell J. Cocaine: a growing public health problem. NIDA Res Monogr 1984;50:9-14.

(23) Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin R, Fowler JS, Franceschi D, et al. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. Life Sci 2000 Aug 11;67(12):1507-15.

(24) Adams EH, Gfroerer J. Risk of cocaine abuse and dependence. NIDA Res Monogr 1991;110:253-62.

(25) Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. Br J Addict 1992 Nov;87(11):1527-36.

(26) Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. Br J Psychiatry 1994 May;164(5):660-4.

(27) Jones RT. The pharmacology of cocaine. NIDA Res Monogr 1984;50:34-53.

(28) Washton AM. Preventing relapse to cocaine. J Clin Psychiatry 1988 Feb;49 Suppl:34-8.

(29) Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. N Engl J Med 1986 Dec 4;315(23):1495-500.

(30) Vongpatanasin W, Mansour Y, Chavoshan B, Arbique D, Victor RG. Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action. Circulation 1999 Aug 3;100(5):497-502.

(31) Garcia RC, Dati LM, Fukuda S, Torres LH, Moura S, de Carvalho ND, et al. Neurotoxicity of anhydroecgonine methyl ester, a crack cocaine pyrolysis product. Toxicol Sci 2012 Jul;128(1):223-34.

(32) Hearn WL, Rose S, Wagner J, Ciarleglio A, Mash DC. Cocaethylene is more potent than cocaine in mediating lethality. Pharmacol Biochem Behav 1991 Jun;39(2):531-3.

(33) Cami J, Farre M, Gonzalez ML, Segura J, de la Torre R. Cocaine metabolism in humans after use of alcohol. Clinical and research implications. Recent Dev Alcohol 1998;14:437-55.

(34) Jatlow P, Elsworth JD, Bradberry CW, Winger G, Taylor JR, Russell R, et al. Cocaethylene: a neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine-ethanol ingestion. Life Sci 1991;48(18):1787-94.

(35) Herbst ED, Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jacob P, Jones RT. Cocaethylene formation following ethanol and cocaine administration by different routes. Exp Clin Psychopharmacol 2011 Apr;19(2):95-104.

(36) Liszasoain I, Moro MA, Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. ADICCIONES 2002;14(1):57-64.

(37) Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc 2008 Jan;83(1):66-76.

(38) Smith ML, Shimomura E, Paul BD, Cone EJ, Darwin WD, Huestis MA. Urinary Excretion of Ecgonine and Five Other Cocaine Metabolites Following Controlled Oral, Intravenous, Intranasal, and Smoked Administration of Cocaine. Journal of Analytical Toxicology 2010 Mar 1;34(2):57-63.

(39) Della Puppa T GCME. Sustancias de abuso: Cocaína. In: Ediciones Díaz de Santos, editor. Manual de Toxicología Básica.Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2000. p. 487-04.

(40) Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008 Oct 12;363(1507):3125-35.

(41) Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Carrillo JH, Maloney T, Alia-Klein N, et al. Disrupted functional connectivity with dopaminergic midbrain in cocaine abusers. PLoS One 2010;5(5):e10815.

(42) Jaffe J. Drogadicción y abuso de drogas. In: Goodman and GiIman, editor. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 510-54.

(43) Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). Br J Pharmacol 2008 Jun;154(3):606-22.

(44) Sofuoglu M, Sewell RA. Norepinephrine and stimulant addiction. Addict Biol 2009 Apr;14(2):119-29.

(45) Filip M, Alenina N, Bader M, Przegalinski E. Behavioral evidence for the significance of serotoninergic (5-HT) receptors in cocaine addiction. Addict Biol 2010 Jul;15(3):227-49.

(46) O'Dell LE, Kreifeldt MJ, George FR, Ritz MC. The role of serotonin(2) receptors in mediating cocaine-induced convulsions. Pharmacol Biochem Behav 2000 Apr;65(4):677-81.

(47) Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular Effects of Cocaine. Circulation 2010 Dec 14;122(24):2558-69.

(48) Schmidt HD, McGinty JF, West AE, Sadri-Vakili G. Epigenetics and psychostimulant addiction. Cold Spring Harb Perspect Med 2013 Mar;3(3):a012047.

(49) Nielsen DA, Utrankar A, Reyes JA, Simons DD, Kosten TR. Epigenetics of drug abuse: predisposition or response. Pharmacogenomics 2012 Jul;13(10):1149-60.

(50) Dackis CA, O'Brien CP. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. J Subst Abuse Treat 2001 Oct;21(3):111-7.

(51) Lason W. Neurochemical and pharmacological aspects of cocaine-induced seizures. Pol J Pharmacol 2001 Jan;53(1):57-60.

(52) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2014 Global Synthetic Drugs Assessment Amphetamine-type stimulants and new psychoactive substances. 2014. New York, USA, UNODC.
Ref Type: Generic

(53) EMCDDA-Europol joint publications. Methamphetamine. A European Union perspective in the global context. 2009. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
Ref Type: Generic

(54) Global SMART Programme U. Patterns and Trends of Amphetamine-Type Stimulants and Other Drugs:Challenges for Asia and the Pacific. 2013. Viena, Austria, United Nations Office on Drugs and Crime.
Ref Type: Generic

(55) Alexander Shulgin and Ann Shulgin. PIHKAL:Phenethylamines I Have Known And Loved: A Chemical Love Story. **Berkeley**: 1991.

(56) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2015. 2015. Vienna, United Nations Publications.
Ref Type: Generic

(57) Urtilla P. Pharmacological Aspect of Amphetamines. Ars Pharm 2000;41(1):67-77.

(58) The PubChem Project. Drug Information Portal. 2015.
Ref Type: Online Source

(59) U.S.National Library of Medicine. Drug Information Portal. 2015.
Ref Type: Online Source

(60) Honorato Pérez J. Efecto clase. Medicina Clínica 2003;121(15):575-82.

(61) NIDA. Drugfacts: MDMA. National Institute on Drug Abuse . 2016. Department of Health and Human Services, USA.
Ref Type: Online Source

(62) EMCDDA-Europol joint publications. New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). 2015. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 20.
Ref Type: Generic

(63) Rasmussen N. America's first amphetamine epidemic 1929-1971: a quantitative and qualitative retrospective with implications for the present. Am J Public Health 2008 Jun;98(6):974-85.

(64) Rasmussen N. Amphetamine-Type Stimulants: The Early History of Their Medical and Non-Medical Uses. Int Rev Neurobiol 2015;120:9-25.

(65) Svenssson B. Problem amphetamine and methamphetamine use, related consequences and responses. 2009 National Report (2008 data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. Swedish National Institute of Public Health.; 2009. p. 90-3.

(66) EMCDDA-Europol joint publications. Amthamphetamine. A European Union perspective in the global context. 2011. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
Ref Type: Generic

(67) International Narcotics Control Board. List of Psychotropic Substances under International Control. 27th Ed. 2016. United Nations publication.
Ref Type: Generic

(68) International Narcotics Control Board. Proyectos Prisma y Cohesión. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes 2017Available from: URL: https://www.incb.org/incb/es/precursors/special_projects/Prism_and_Cohesion.html

(69) EMCDDA-Eurojust joint publications. New psychoactive substances in Europe: legislation and prosecution? Current challenges and solutions. 2016. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.
Ref Type: Generic

(70) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. Madrid; 2014.

(71) Centers for MEDICARE & MEDICAID Services. Stimulant and Related Medications: Use in Adults. Department of Health and Human Services USA 2013 August

(72) Servicio de Análissis de Energy Control. Informe sobre las sustancias analizadas en España en 2015 por Enery Control. Nightlife Empowerment & Well-being Implementation Project (NEWIP); 2016.

(73) Al-Samarraie MS, Vevelstad M, Nygaard IL, Bachs L, Morland J. Intoxation with paramethoxymethamphetamine. Tidsskr Nor Laegeforen 2013 May 7;133(9):966-9.

(74) Becker J, Neis P, Rohrich J, Zorntlein S. A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication. Leg Med (Tokyo) 2003 Mar;5 Suppl 1:S138-S141.

(75) Harris DS, Boxenbaum H, Everhart ET, Sequeira G, Mendelson JE, Jones RT. The bioavailability of intranasal and smoked methamphetamine. Clin Pharmacol Ther 2003 Nov;74(5):475-86.

(76) Huestis MA, Cone EJ. Methamphetamine disposition in oral fluid, plasma, and urine. Ann N Y Acad Sci 2007 Mar;1098:104-21.

(77) Baker SP, Hemsworth BA. The binding of amphetamine and related compounds to plasma protein. J Pharm Pharmacol 1972 Dec;24:Suppl.

(78) Franksson G, Anggard E. The plasma protein binding of amphetamine, catecholamines and related compounds. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1970;28(3):209-14.

(79) Hutson PH, Tarazi FI, Madhoo M, Slawecki C, Patkar AA. Preclinical pharmacology of amphetamine: implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. Pharmacol Ther 2014 Sep;143(3):253-64.

(80) Welter-Luedeke J, Maurer HH. New Psychoactive Substances: Chemistry, Pharmacology, Metabolism, and Detectability of Amphetamine Derivatives With Modified Ring Systems. Ther Drug Monit 2016 Feb;38(1):4-11.

(81) Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. Br J Anaesth 2006 Jun;96(6):678-85.

(82) Fineschi V. MDMA (ecstasy) toxicity: pharmacolinetic, metabolism, cell response and pathological consequences. Curr Pharm Biotechnol 2010 Aug;11(5):411-2.

(83) Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S, Sallee FR. The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter? CNS Drugs 2012 Mar 1;26(3):245-68.

(84) Robledo P. Las anfetaminas. Trastornos Adictivos 2008;10(3):166-74 2008 Jun;10(3):166-74.

(85) Leneghan S. The varieties of ecstasy experience: a phenomenological ethnography. J Psychoactive Drugs 2013 Sep;45(4):347-54.

(86) Arango C. A integral treatment for attention deficit hyperactivity disorder in Europe. Rev Psiquiatr Salud Ment 2015 Oct;8(4):197-8.

(87) Centers for Disease Control and Prevention. CDC Data & Statistics. ADHD throughout the years. Division of Human Development and Disability, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention 2016 OctoberAvailable from: URL: https://www.cdc.gov

(88) Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. Lancet 2012 Jan 7;379(9810):55-70.

(89) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report, 2013. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013.

(90) Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville: Office of Communications, SAMHSA, U.S. Department of Health and Human Services; 2013. Report No.: NSDUH Series H-46.

(91) Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville: Office of Communications, SAMHSA, U.S. Department of Health and Human Services; 2015. Report No.: NSDUH Series H-46.

(92) Johnston L, O´Malley P, Bachman J, Schulenberg J. Monitoring the future. National survey results on drug use 1975-2012. Institute for Social Research.The University of Michigan.; 2012. Report No.: 2.

(93) Roxburgh A, Ritter A, Slade T, Burns L. Trends in drug use and related harms in Australia, 2001 to 2013. Sydney: University of New South Wales; 2013.

(94) Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta estatal sobre uso de drogas en estudiantes de enseñanzas secundarias (ESTUDES).1994-2010. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2010.

(95) Santibanez SS, Garfein RS, Swartzendruber A, Kerndt PR, Morse E, Ompad D, et al. Prevalence and correlates of crack-cocaine injection among young injection drug users in the United States, 1997-1999. Drug Alcohol Depend 2005 Mar 7;77(3):227-33.

(96) Brugal MT, Pulido J, Toro C, de la Fuente L, Bravo MJ, Ballesta R, et al. Injecting, sexual risk behaviors and HIV infection in young cocaine and heroin users in Spain. Eur Addict Res 2009;15(3):171-8.

(97) Degenhardt L, Hall W, Warner-Smith M, Lynskey M. Illicit drug use. In: Ezzati M, Lopez A, editors. Comparative Quantification of Health Risks. Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Volume 1 ed. Geneva: World Health Organization; 2004. p. 1109-77.

(98) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Mortality among drug users: Guidelines for carrying out, analysing and reporting key figures. 2011–12. [EMCDDA project CT.10:EPI.003]. 2012. Lisboa, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
Ref Type: Online Source

(99) Kraus L, Kümmler P, Augustin R, Pfeiffer T, Simon R, Wiessing L, et al. EMCDDA Recommended Draft Technical Tools and Guidelines.Key Epidemiological Indicator: Prevalence of problem drug use. 2004. Lisboa, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
Ref Type: Online Source

(100) Donmall M, Jones A, Lawrinson p, Long J, Millar T, Royuela Morales L, et al. Guidance for the measurement of drug treatment demand. Donmall M, editor. Toolkit Module 8. 2006. Vienna, United Nations Office on Drugs and Crime.
Ref Type: Online Source

(101) The Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). 2010 National Drug Strategy Household Survey report. Canberra: The Australian Institute of Health and Welfare; 2011 Jul.

(102) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report, 2016. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016 May.

(103) Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT). Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Informe 2011. OEDT; 2011.

(104) Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Drug Abuse Warning Network, 2011:National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. Center for Behavioral Health Statistics and Quality 2012

(105) Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y otras drogas (EDADES), 1995-2009. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2010.

(106) Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Mortality from heart disease and stroke . In: OECD, editor. Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing; 2012. p. 3-4.

(107) Salomon J, Vos T, Hogan DGM, Naghavvi M, and others. Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012 Dec;380(9859).

(108) Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013 Aug 28.

(109) Barrio G, Molist G, de la Fuente L, Fernandez F, Guitart A, Bravo MJ, et al. Mortality in a cohort of young primary cocaine users: controlling the effect of the riskiest drug-use behaviors. Addict Behav 2013 Mar;38(3):1601-4.

(110) Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT). Informe Nacional 2012 (Datos del 2011) al OEDT por el Punto Focal Nacional Reitox. España. OEDT; 2013.

(111) Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT). Estadísticas 2015. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. OEDT; 2015.

(112) Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías (OEDT). Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES). Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2016.

(113) Scheffler RM, Hinshaw SP, Modrek S, Levine P. The global market for ADHD medications. Health Aff (Millwood) 2007 Mar;26(2):450-7.

(114) Zuvekas SH, Vitiello B, Norquist GS. Recent trends in stimulant medication use among U.S. children. Am J Psychiatry 2006 Apr;163(4):579-85.

(115) Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? BMJ 2013 Nov 5;347:f6172.

(116) Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. Aust N Z J Psychiatry 2013 Jan;47(1):74-87.

(117) Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant Medication Use in Children: A 12-Year Perspective. AJP 2012 Feb 1;169(2):160-6.

(118) Criado-Alvarez JJ, Gonzalez Gonzalez J, Romo Barrientos C, Mohedano Moriano A, Montero Rubio JC, Perez Veiga JP. Variabilidad y tendencias en el consumo de fármacos para los trastornos por déficit de atención e hiperactividad en Castilla-La Mancha, España (1992-2015). NeurologÃ-a 2016 Sep 16.

(119) Schirm E, Tobi H, Zito JM, de Jong-van den Berg L. Psychotropic Medication in Children: A Study From The Netherlands. Pediatrics 2001 Aug 1;108(2):e25.

(120) Treceno C, Martin Arias LH, Sainz M, Salado I, Garcia OP, Velasco V, et al. Trends in the consumption of attention deficit hyperactivity disorder medications in Castilla y Leon (Spain): changes in the consumption pattern following the introduction of extended release methylphenidate. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012 Apr;21(4):435-41.

(121) Kaloyanides KB, McCabe SE, Cranford JA, Teter CJ. Prevalence of illicit use and abuse of prescription stimulants, alcohol, and other drugs among college students: relationship with age at initiation of prescription stimulants. Pharmacotherapy 2007 May;27(5):666-74.

(122) Teter CJ, McCabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. Pharmacotherapy 2006 Oct;26(10):1501-10.

(123) Salomon J, Vos T, Hogan DGM, Naghavvi M, and others. Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2017 Jan;388(10053).

(124) Calcaterra S, Binswanger IA. National trends in psychostimulant-related deaths: 1999-2009. Subst Abus 2013;34(2):129-36.

(125) Warner M, Trinidad JP, Bastian BA, Miniño AM, Hedegaard H. National Vital Statistics report. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths:United States, 2010–2014. U.S. Department of Health and Human Services; 2016. Report No.: 65.

(126) Degenhardt L, Baxter AJ, Lee YY, Hall W, Sara GE, Johns N, et al. The global epidemiology and burden of psychostimulant dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Drug Alcohol Depend 2014 Apr 1;137:36-47.

(127) Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. Epilepsia 2012 Sep;53 Suppl 4:48-57.

(128) Macedo DS, Santos RS, Belchior LD, Neto MA, Vasconcelos SM, Lima VT, et al. Effect of anxiolytic, antidepressant, and antipsychotic drugs on cocaine-induced seizures and mortality. Epilepsy Behav 2004 Dec;5(6):852-6.

(129) Balcells Oliveró M. Medical complications induced by cocaine. ADICCIONES 2001;13(Supl.2):167-75.

(130) Bishop CR, Dargan PI, Greene SL, Garnham F, Wood DM. Emergency department presentations with suspected acute coronary syndrome--frequency of self-reported cocaine use. Eur J Emerg Med 2010 Jun;17(3):164-6.

(131) Maric T, O'Connor S, Pollock N, Mirza Z, Henry J. Prevalence of cocaine use among patients attending the emergency department with chest pain. Emerg Med J 2010 Jul;27(7):548-50.

(132) Bosch X, Loma-Osorio P, Guasch E, Nogue S, Ortiz JT, Sanchez M. Prevalence, clinical characteristics and risk of myocardial infarction in patients with cocaine-related chest pain. Rev Esp Cardiol 2010 Sep;63(9):1028-34.

(133) Booker RJ, Smith JE, Rodger MP. Packers, pushers and stuffers--managing patients with concealed drugs in UK emergency departments: a clinical and medicolegal review. Emerg Med J 2009 May;26(5):316-20.

(134) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™). American Psychiatric Association, editor. 5th. 2013. American Psychiatric Association.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)

(135) Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. J Clin Invest 2012 Oct 1;122(10):3387-93.

(136) Raffa RB, Valdez JM. Cocaine withdrawal in Planaria. Eur J Pharmacol 2001 Oct 26;430(1):143-5.

(137) Volkoff H, Peter RE. Characterization of two forms of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide precursors in goldfish: molecular cloning and distribution, modulation of expression by nutritional status, and interactions with leptin. Endocrinology 2001 Dec;142(12):5076-88.

(138) Panksepp JB, Huber R. Ethological analyses of crayfish behavior: a new invertebrate system for measuring the rewarding properties of psychostimulants. Behav Brain Res 2004 Aug 12;153(1):171-80.

(139) Kruzich PJ, See RE. Differential contributions of the basolateral and central amygdala in the acquisition and expression of conditioned relapse to cocaine-seeking behavior. J Neurosci 2001 Jul 15;21(14):RC155.

(140) Kalivas PW, McFarland K, Bowers S, Szumlinski K, Xi ZX, Baker D. Glutamate transmission and addiction to cocaine. Ann N Y Acad Sci 2003 Nov;1003:169-75.

(141) Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. Arch Gen Psychiatry 1999 Apr;56(4):322-7.

(142) Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. Harv Rev Psychiatry 1997 Jan;4(5):231-44.

(143) Roncero J, Ramos JA, Collazos F, Casas M. Complicaciones psicóticas del consumo de cocaína. MONOGRAFÃ⍰A COCAÃ⍰NA 2000;179.

(144) Minor RL, Jr., Scott BD, Brown DD, Winniford MD. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. Ann Intern Med 1991 Nov 15;115(10):797-806.

(145) Wang Y, Lindsell CJ, Pollack CV, Jr., Hollander J, Diercks DB, Kirk JD, et al. Self-reported cocaine use, emergency physician testing and outcomes in suspected acute coronary syndromes: a nested matched case-control study. BMJ Open 2012;2(3).

(146) Paraschin K, Guerra De AA, Rodrigues PJ. Assessment of myocardial infarction by CT angiography and cardiovascular MRI in patients with cocaine-associated chest pain: a pilot study. Br J Radiol 2012 Jul;85(1015):e274-e278.

(147) Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2001 Jan 30;103(4):502-6.

(148) Lippi G, Plebani M, Cervellin G. Cocaine in acute myocardial infarction. Adv Clin Chem 2010;51:53-70.

(149) Restrepo CS, Rojas CA, Martinez S, Riascos R, Marmol-Velez A, Carrillo J, et al. Cardiovascular complications of cocaine: imaging findings. Emerg Radiol 2009 Jan;16(1):11-9.

(150) Bhangoo P, Parfitt A, Wu T. Best evidence topic report. Cocaine induced myocardial ischaemia: nitrates versus benzodiazepines. Emerg Med J 2006 Jul;23(7):568-9.

(151) Sen A, Fairbairn T, Levy F. Best evidence topic report. Beta-Blockers in cocaine induced acute coronary syndrome. Emerg Med J 2006 May;23(5):401-2.

(152) Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. Prog Cardiovasc Dis 1997 Jul;40(1):65-76.

(153) Gurudevan SV, Nelson MD, Rader F, Tang X, Lewis J, Johannes J, et al. Cocaine-induced vasoconstriction in the human coronary microcirculation: new evidence from myocardial contrast echocardiography. Circulation 2013 Aug 6;128(6):598-604.

(154) Callahan KP, Malinin AI, Atar D, Serebruany VL. Platelet activation as a universal trigger in the pathogenesis of acute coronary events after cocaine abuse. Swiss Med Wkly 2001 Aug 25;131(33-34):487-9.

(155) Pereira J, Saez CG, Pallavicini J, Panes O, Pereira-Flores K, Cabreras MJ, et al. Platelet activation in chronic cocaine users: effect of short term abstinence. Platelets 2011;22(8):596-601.

(156) Benzaquen BS, Cohen V, Eisenberg MJ. Effects of cocaine on the coronary arteries. Am Heart J 2001 Sep;142(3):402-10.

(157) Knuepfer MM. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. Pharmacol Ther 2003 Mar;97(3):181-222.

(158) Fenelon G, Uchoa J, Otobone JR, Reis M, do Amaral JL, de Paola AA. Characterization of the in vivo cardiac electrophysiologic effects of high-dose cocaine in closed-chest, anesthetized dogs with normal hearts. Arq Bras Cardiol 2003 Jul;81(1):29-8.

(159) Mehta A, Jain AC, Mehta MC. Electrocardiographic effects of intravenous cocaine: an experimental study in a canine model. J Cardiovasc Pharmacol 2003 Jan;41(1):25-30.

(160) Wilson LD, French S. Cocaethylene's effects on coronary artery blood flow and cardiac function in a canine model. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(5):535-46.

(161) O'Leary ME, Hancox JC. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. Br J Clin Pharmacol 2010 May;69(5):427-42.

(162) Hoffman RS. Treatment of patients with cocaine-induced arrhythmias: bringing the bench to the bedside. Br J Clin Pharmacol 2010 May;69(5):448-57.

(163) Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, et al. Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. Eur Heart J 2010 Feb;31(3):318-29.

(164) Mittleman RE, Wetli CV. Cocaine and sudden "natural" death. J Forensic Sci 1987 Jan;32(1):11-9.

(165) Yildirim AB, Basarici I, Kucuk M. Recurrent ventricular arrhythmias and myocardial infarctions associated with cocaine induced reversible coronary vasospasm. Cardiol J 2010;17(5):512-7.

(166) Siddiqui F, Slater R, Ashraf S. Life threatening hyperkalemia following cocaine ingestion: a case report. Cases J 2009;2:7355.

(167) Kalimullah EA, Bryant SM. Case files of the medical toxicology fellowship at the toxikon consortium in Chicago: cocaine-associated wide-complex dysrhythmias and cardiac arrest - treatment nuances and controversies. J Med Toxicol 2008 Dec;4(4):277-83.

(168) Fernandez Mere LA, Alvarez BM. Cardiac arrhythmia during general anesthesia in a former cocaine user. Rev Esp Anestesiol Reanim 2007 Jun;54(6):385-6.

(169) Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. Am Heart J 1988 May;115(5):1068-76.

(170) Sopena B, Rivera A, Rodriguez-Dominguez M, Rodriguez-Rodriguez M, Argibay A, Maure B, et al. Complications related with cocaine abuse that required hospital admission. Rev Clin Esp 2008 Jan;208(1):12-7.

(171) Levitt MA, Snoey ER, Tamkin GW, Gee G. Prevalence of cardiac valve abnormalities in afebrile injection drug users. Acad Emerg Med 1999 Sep;6(9):911-5.

(172) Li L, Smialek JE. Observations on drug abuse deaths in the State of Maryland. J Forensic Sci 1996 Jan;41(1):106-9.

(173) Adrouny A, Magnusson P. Pneumopericardium from cocaine inhalation. N Engl J Med 1985 Jul 4;313(1):48-9.

(174) Savader SJ, Omori M, Martinez CR. Pneumothorax, pneumomediastinum, and pneumopericardium: complications of cocaine smoking. J Fla Med Assoc 1988 Mar;75(3):151-2.

(175) Gotway MB, Marder SR, Hanks DK, Leung JW, Dawn SK, Gean AD, et al. Thoracic complications of illicit drug use: an organ system approach. Radiographics 2002 Oct;22 Spec No:S119-S135.

(176) Silvestre FJ, Perez-Herbera A, Puente-Sandoval A, Bagan JV. Hard palate perforation in cocaine abusers: a systematic review. Clin Oral Investig 2010 Dec;14(6):621-8.

(177) Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, Meroni P, Specks U. Cocaine-induced midline destructive lesions - an autoimmune disease? Autoimmun Rev 2013 Feb;12(4):496-500.

(178) Megarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: Features and mechanisms. Chem Biol Interact 2013 Oct 18.

(179) Singh VP, Singh N, Jaggi AS. A review on renal toxicity profile of common abusive drugs. Korean J Physiol Pharmacol 2013 Aug;17(4):347-57.

(180) Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. Clin J Am Soc Nephrol 2006 Jul;1(4):655-67.

(181) Welch RD, Todd K, Krause GS. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. Ann Emerg Med 1991 Feb;20(2):154-7.

(182) Muniz AE, Evans T. Acute gastrointestinal manifestations associated with use of crack. Am J Emerg Med 2001 Jan;19(1):61-3.

(183) Gamo VR, Cimbolleck S, Mateo AS, Sanchez AJ. Pancreatitis in cocaine body-packers. Rev Clin Esp 2001 Jan;201(1):55-6.

(184) Mello NK, Mendelson JH, Kelly M, Diaz-Migoyo N, Sholar JW. The effects of chronic cocaine self-administration on the menstrual cycle in rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1997 Apr;281(1):70-83.

(185) Farre M, de la Torre R, Gonzalez ML, Teran MT, Roset PN, Menoyo E, et al. Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1997 Oct;283(1):164-76.

(186) Shankaran S, Lester BM, Das A, Bauer CR, Bada HS, Lagasse L, et al. Impact of maternal substance use during pregnancy on childhood outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2007 Apr;12(2):143-50.

(187) Strathearn L, Mayes LC. Cocaine addiction in mothers: potential effects on maternal care and infant development. Ann N Y Acad Sci 2010 Feb;1187:172-83.

(188) Ackerman JP, Riggins T, Black MM. A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. Pediatrics 2010 Mar;125(3):554-65.

(189) Bauer LO. Resting hand tremor in abstinent cocaine-dependent, alcohol-dependent, and polydrug-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 1996 Oct;20(7):1196-201.

(190) Bauer LO. Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. NIDA Res Monogr 1996;163:66-93.

(191) Catalano G, Catalano MC, Rodriguez R. Dystonia associated with crack cocaine use. South Med J 1997 Oct;90(10):1050-2.

(192) Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. Eur J Neurol 2000 Nov;7(6):595-606.

(193) Penarrocha M, Bagan JV, Penarrocha MA, Silvestre FJ. Cluster headache and cocaine use. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000 Sep;90(3):271-4.

(194) Caminero A, Manso-Calderon R. Links between headaches and epilepsy: current knowledge and terminology. Neurologia 2012 Jan 2.

(195) Kamath S, Bajaj N. Crack dancing in the United Kingdom: apropos a video case presentation. Mov Disord 2007 Jun 15;22(8):1190-1.

(196) Supervia A, Llobera J, Cuadrado E, del BF. Choreoathetoid movements after crack abuse: 'crack dancing'. Med Clin (Barc) 2006 Apr 15;126(14):555.

(197) Daras M, Koppel BS, Atos-Radzion E. Cocaine-induced choreoathetoid movements ('crack dancing'). Neurology 1994 Apr;44(4):751-2.

(198) Yamazaki K, Katayama S, Iwai T, Hirata K. A case of malignant syndrome with leukoencephalopathy due to cocaine abuse. Rinsho Shinkeigaku 1994 Jun;34(6):582-6.

(199) Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. Am J Emerg Med 1996 Jul;14(4):425-8.

(200) Nolla-Salas J, Felez MA, Iglesias MI, Brunet M. Fatal neuroleptic malignant syndrome caused by cocaine and amphetamine overdose. Med Clin (Barc) 1996 May 11;106(18):717-8.

(201) Daras M, Kakkouras L, Tuchman AJ, Koppel BS. Rhabdomyolysis and hyperthermia after cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? Acta Neurol Scand 1995 Aug;92(2):161-5.

(202) Rodnitzky RL, Keyser DL. Neurologic complications of drugs. Tardive dyskinesias, neuroleptic malignant syndrome, and cocaine-related syndromes. Psychiatr Clin North Am 1992 Jun;15(2):491-510.

(203) Akpaffiong MJ, Ruiz P. Neuroleptic malignant syndrome: a complication of neuroleptics and cocaine abuse. Psychiatr Q 1991;62(4):299-309.

(204) Kosten TR, Kleber HD. Sudden death in cocaine abusers: relation to neuroleptic malignant syndrome. Lancet 1987 May 23;1(8543):1198-9.

(205) Kosten TR, Kleber HD. Rapid death during cocaine abuse: a variant of the neuroleptic malignant syndrome? Am J Drug Alcohol Abuse 1988;14(3):335-46.

(206) Smidt MH, Collumbien EC. A cocaine-induced variant of the neuroleptic malignant syndrome. A case study. Tijdschr Psychiatr 2006;48(5):399-404.

(207) Pinilla I, Abecia E, Borque E, Honrubia FM. Cocaine-induced preretinal haemorrhage in a young adult. Acta Ophthalmol Scand 2007 May;85(3):343-4.

(208) McLane NJ, Carroll DM. Ocular manifestations of drug abuse. Surv Ophthalmol 1986 Mar;30(5):298-313.

(209) Leung IY, Lai S, Ren S, Kempen J, Klein R, Tso MO, et al. Early retinal vascular abnormalities in African-American cocaine users. Am J Ophthalmol 2008 Oct;146(4):612-9.

(210) Diez-Tejedor E, del BO, Alvarez SJ, Munoz M, Abiusi G. Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society. Rev Neurol 2001 Sep 1;33(5):455-64.

(211) Aguado O, Aleix A, Álvarez J, Cacho A, Egocheaga MI, Oballa JC, et al. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Ministerio de Ciencia e Innovación, editor. Guías de práctica clínica en el SNS . 2013. Ministerio de Sanidad y Política Social.
Ref Type: Online Source

(212) Lucke-Wold BP, Turner RC, Lucke-Wold AN, Rosen CL, Huber JD. Age and the metabolic syndrome as risk factors for ischemic stroke: improving preclinical models of ischemic stroke. Yale J Biol Med 2012 Dec;85(4):523-39.

(213) Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. J Am Geriatr Soc 2010 Oct;58 Suppl 2:S325-S328.

(214) Fisher M, Norrving B. The International Agenda for Stroke. World Stroke Organitation 2011Available from: URL: http://www.who.int

(215) Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PW, Kase CS, et al. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study. Arch Intern Med 2001 Oct 22;161(19):2343-50.

(216) Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. Stroke 2008 Sep;39(9):2439-43.

(217) Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. Stroke 2002 Jan;33(1):230-6.

(218) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1989 Mar 25;298(6676):789-94.

(219) Mazzone P, Tierney W, Hossain M, Puvenna V, Janigro D, Cucullo L. Pathophysiological impact of cigarette smoke exposure on the cerebrovascular system with a focus on the blood-brain barrier: expanding the awareness of smoking toxicity in an underappreciated area. Int J Environ Res Public Health 2010 Dec;7(12):4111-26.

(220) Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2010;10:258.

(221) Larrosa-Campo D, Ramon-Carbajo C, Benavente-Fernandez L, Alvarez-Escudero R, Zeidan-Ramon N, Calleja-Puerta S, et al. Diagnosis of stroke due to cocaine and its complications. Rev Neurol 2013 Aug 16;57(4):167-70.

(222) Chang TR, Kowalski RG, Caserta F, Carhuapoma JR, Tamargo RJ, Naval NS. Impact of acute cocaine use on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2013 Jul;44(7):1825-9.

(223) Fonseca AC, Ferro JM. Drug abuse and stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 2013 Feb;13(2):325.

(224) de los Rios F, Kleindorfer DO, Khoury J, Broderick JP, Moomaw CJ, Adeoye O, et al. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. Stroke 2012 Dec;43(12):3179-83.

(225) Carcelen-Gadea ME, Pons-Amate JM, Climent-Diaz B, Garcia-Escriva D, Guillen-Fort C. Involvement of cocaine in cerebral vascular pathology. Rev Neurol 2012 Jun 1;54(11):664-72.

(226) Owolabi LF, Ibrahim A. Stroke in young adults: a prospective study from northwestern Nigeria. ISRN Neurol 2012;2012:468706.

(227) Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011 Sep;20(5):443-9.

(228) Toossi S, Hess CP, Hills NK, Josephson SA. Neurovascular complications of cocaine use at a tertiary stroke center. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010 Jul;19(4):273-8.

(229) Sen S, Silliman SL, Braitman LE. Vascular risk factors in cocaine users with stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 1999 Jul;8(4):254-8.

(230) Jovanovic Z. Risk factors for stroke in young people. Srp Arh Celok Lek 1996 Sep;124(9-10):232-5.

(231) Fessler RD, Esshaki CM, Stankewitz RC, Johnson RR, Diaz FG. The neurovascular complications of cocaine. SURG NEUROL 1997;47(4):339-45.

(232) Keller KB, Lemberg L. The cocaine-abused heart. Am J Crit Care 2003 Nov;12(6):562-6.

(233) Sanchez-Ramos J. Neurologic Complications of Psychomotor Stimulant Abuse. Int Rev Neurobiol 2015;120:131-60.

(234) Arora A, Kumar A, Raza MN. 'Legal high' associated Wallenberg syndrome. BMJ Case Rep 2013 May 23;2013.

(235) Chiu ZK, Bennett IE, Chan P, Rosenfeld JV. Methamphetamine-related brainstem haemorrhage. J Clin Neurosci 2016 Oct;32:137-9.

(236) Cohen PA, Zeijlon R, Nardin R, Keizers PH, Venhuis B. Hemorrhagic Stroke Probably Caused by Exercise Combined With a Sports Supplement Containing beta-Methylphenyl-ethylamine (BMPEA): A Case Report. Ann Intern Med 2015 Jun 16;162(12):879-80.

(237) De Silva DA, Wong MC, Lee MP, Chen CL, Chang HM. Amphetamine-associated ischemic stroke: clinical presentation and proposed pathogenesis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2007 Jul;16(4):185-6.

(238) Sinha A, Lewis O, Kumar R, Yeruva SL, Curry BH. Adult ADHD Medications and Their Cardiovascular Implications. Case Rep Cardiol 2016;2016:2343691.

(239) Fandino J, Sherman JD, Zuccarello M, Rapoport RM. Cocaine-induced endothelin-1-dependent spasm in rabbit basilar artery in vivo. J Cardiovasc Pharmacol 2003 Feb;41(2):158-61.

(240) Iliff JJ, Alkayed NJ, Golshani KJ, Weinstein J, Traystman RJ, West GA. In vivo cerebrovascular effects of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide. J Cardiovasc Pharmacol 2008 Jul;52(1):82-9.

(241) Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I. Central human cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide 55-102 increases arterial pressure in conscious rabbits. Hypertension 2001 Nov;38(5):1096-100.

(242) Chang L, Chen Y, Li J, Liu Z, Wang Z, Chen J, et al. Cocaine-and amphetamine-regulated transcript modulates peripheral immunity and protects against brain injury in experimental stroke. Brain Behav Immun 2011 Feb;25(2):260-9.

(243) Sha D, Wang Z, Qian L, Han Y, Zhang J, Gu S, et al. A cocaine-regulated and amphetamine-regulated transcript inhibits oxidative stress in neurons deprived of oxygen and glucose. Neuroreport 2013 Sep 11;24(13):698-703.

(244) Zhang M, Han L, Xu Y. Roles of cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the central nervous system. Clin Exp Pharmacol Physiol 2012 Jun;39(6):586-92.

(245) Devous MD, Sr., Trivedi MH, Rush AJ. Regional cerebral blood flow response to oral amphetamine challenge in healthy volunteers. J Nucl Med 2001 Apr;42(4):535-42.

(246) Gottschalk PC, Kosten TR. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. Drug Alcohol Depend 2002 Sep 1;68(1):95-104.

(247) Johnson B, Lamki L, Fang B, Barron B, Wagner L, Wells L, et al. Demonstration of dose-dependent global and regional cocaine-induced reductions in brain blood flow using a novel approach to quantitative single photon emission computerized tomography. Neuropsychopharmacology 1998 May;18(5):377-84.

(248) King DE, Herning RI, Cadet JL. Subclinical neurological and neurovascular deficits in cocaine dependence. Gender and psychosocial considerations. Ann N Y Acad Sci 1997 Oct 15;825:328-31.

(249) Mathew RJ, Wilson WH, Lowe JV, Humphries D. Acute changes in cranial blood flow after cocaine hydrochloride. Biol Psychiatry 1996 Oct 1;40(7):609-16.

(250) Nicastri S, Buchpiguel CA, Andrade AG. Cerebral blood flow abnormalities in cocaine dependent subjects. Revista Brasileira de Psiquiatria 2000;22:42-50.

(251) Schouw ML, Kaag AM, Caan MW, Heijtel DF, Majoie CB, Nederveen AJ, et al. Mapping the hemodynamic response in human subjects to a dopaminergic challenge with dextroamphetamine using ASL-based pharmacological MRI. Neuroimage 2013 May 15;72:1-9.

(252) Silveira DX, Fernandes M, Barbieri A, Labigalini E, Silveira ED. Factors related to abnormal brain perfusion in cocaine addicts. Revista Brasileira de Psiquiatria 2001;23:9-14.

(253) Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. Br J Psychiatry 1988 May;152:641-8.

(254) Kaplan KA, Chiu VM, Lukus PA, Zhang X, Siems WF, Schenk JO, et al. Neuronal metabolomics by ion mobility mass spectrometry: cocaine effects on glucose and selected biogenic amine metabolites in the frontal cortex, striatum, and thalamus of the rat. Anal Bioanal Chem 2013 Feb;405(6):1959-68.

(255) Kiyatkin EA, Lenoir M. Rapid fluctuations in extracellular brain glucose levels induced by natural arousing stimuli and intravenous cocaine: fueling the brain during neural activation. J Neurophysiol 2012 Sep;108(6):1669-84.

(256) London ED, Stapleton JM, Phillips RL, Grant SJ, Villemagne VL, Liu X, et al. PET studies of cerebral glucose metabolism: acute effects of cocaine and long-term deficits in brains of drug abusers. NIDA Res Monogr 1996;163:146-58.

(257) London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 1990 Jun;47(6):567-74.

(258) Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Barrio J, Rawson RA, et al. Localization of neurochemical effects of cocaine and other stimulants in the human brain. J Clin Psychiatry 1988 Feb;49 Suppl:23-6.

(259) Gollub RL, Breiter HC, Kantor H, Kennedy D, Gastfriend D, Mathew RT, et al. Cocaine decreases cortical cerebral blood flow but does not obscure regional activation in functional magnetic resonance imaging in human subjects. J Cereb Blood Flow Metab 1998 Jul;18(7):724-34.

(260) Yonetani M, Huang CC, Lajevardi N, Pastuszko A, Delivoria-Papadopoulous M, Anday E. Effect of acute cocaine injection on the extracellular level of dopamine, blood flow, and oxygen pressure in brain of newborn piglets. Biochem Med Metab Biol 1994 Feb;51(1):91-7.

(261) Kiyatkin EA. The hidden side of drug action: brain temperature changes induced by neuroactive drugs. Psychopharmacology (Berl) 2013 Feb;225(4):765-80.

(262) Nordin LE, Li TQ, Brogren J, Johansson P, Sjogren N, Hannesdottir K, et al. Cortical responses to amphetamine exposure studied by pCASL MRI and pharmacokinetic/pharmacodynamic dose modeling. Neuroimage 2013 Mar;68:75-82.

(263) Cox SM, Benkelfat C, Dagher A, Delaney JS, Durand F, Kolivakis T, et al. Effects of lowered serotonin transmission on cocaine-induced striatal dopamine response: PET [(1)(1)C]raclopride study in humans. Br J Psychiatry 2011 Nov;199(5):391-7.

(264) Johnson BA, Devous MD, Sr., Ruiz P, Ait-Daoud N. Treatment advances for cocaine-induced ischemic stroke: focus on dihydropyridine-class calcium channel antagonists. Am J Psychiatry 2001 Aug;158(8):1191-8.

(265) Barroso-Moguel R, Mendez-Armenta M, Villeda-Hernandez J, Nava-Ruiz C, Santamaria A. Brain lesions induced by chronic cocaine administration to rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002 Jan;26(1):59-63.

(266) Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. Psychiatry Res 2000 Apr 10;98(2):93-102.

(267) Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, London ED. Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. Ann N Y Acad Sci 2008 Oct;1141:195-220.

(268) Bolouri MR, Small GA. Neuroimaging of hypoxia and cocaine-induced hippocampal stroke. J Neuroimaging 2004 Jul;14(3):290-1.

(269) Langendorf FG, Anderson DC, Tupper DE, Rottenberg DA, Weisman ID. Brain atrophy and chronic cocaine abuse: background and work in progress. NIDA Res Monogr 1996;163:27-42.

(270) Sim ME, Lyoo IK, Streeter CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, et al. Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. Neuropsychopharmacology 2007 Oct;32(10):2229-37.

(271) Tamrazi B, Almast J. Your brain on drugs: imaging of drug-related changes in the central nervous system. Radiographics 2012 May;32(3):701-19.

(272) Lyoo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, et al. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. Psychiatry Res 2004 Jul 30;131(2):135-45.

(273) Kondziella D, Danielsen ER, Arlien-Soeborg P. Fatal encephalopathy after an isolated overdose of cocaine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Apr;78(4):437-8.

(274) Ni CD, Gaine S. Crack-ing the case: a patient with persistent delirium due to body packing with cocaine. Ir Med J 2012 Apr;105(4):118-9.

(275) Diez-Tejedor E, Frank A, Gutierrez M, Barreiro P. Encephalopathy and biopsy-proven cerebrovascular inflammatory changes in a cocaine abuser. Eur J Neurol 1998 Jan;5(1):103-7.

(276) Grewal RP, Miller BL. Cocaine induced hypertensive encephalopathy. Acta Neurol (Napoli) 1991 Jun;13(3):279-81.

(277) Kayar Y, Kayar NB, Gangarapu V. Thrombotic thrombocytopenic purpura and focal segmental glomerulosclerosis associated with the use of ecstasy. Indian J Crit Care Med 2015 Apr;19(4):230-2.

(278) Hobbs WE, Moore EE, Penkala RA, Bolgiano DD, Lopez JA. Cocaine and specific cocaine metabolites induce von Willebrand factor release from endothelial cells in a tissue-specific manner. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 Jun;33(6):1230-7.

(279) Kosten TR, Tucker K, Gottschalk PC, Rinder CS, Rinder HM. Platelet abnormalities associated with cerebral perfusion defects in cocaine dependence. Biol Psychiatry 2004 Jan 1;55(1):91-7.

(280) Yang J, Wu J, Kowalska MA, Dalvi A, Prevost N, O'Brien PJ, et al. Loss of signaling through the G protein, Gz, results in abnormal platelet activation and altered responses to psychoactive drugs. Proc Natl Acad Sci U S A 2000 Aug 29;97(18):9984-9.

(281) Reid MS, Ho LB, Hsu K, Fox L, Tolliver BK, Adams JU, et al. Evidence for the involvement of cyclooxygenase activity in the development of cocaine sensitization. Pharmacol Biochem Behav 2002 Jan;71(1-2):37-54.

(282) Reid MS, Hsu K, Tolliver BK, Crawford CA, Berger SP. Evidence for the involvement of phospholipase A2 mechanisms in the development of stimulant sensitization. J Pharmacol Exp Ther 1996 Mar;276(3):1244-56.

(283) Gebhard C, Breitenstein A, Akhmedov A, Gebhard CE, Camici GG, Luscher TF, et al. Amphetamines induce tissue factor and impair tissue factor pathway inhibitor: role of dopamine receptor type 4. Eur Heart J 2010 Jul;31(14):1780-91.

(284) Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. Dermatol Online J 2012 Jul;18(7):1.

(285) Ross BM, Moszczynska A, Peretti FJ, Adams V, Schmunk GA, Kalasinsky KS, et al. Decreased activity of brain phospholipid metabolic enzymes in human users of cocaine and methamphetamine. Drug Alcohol Depend 2002 Jun 1;67(1):73-9.

(286) Christensen JD, Kaufman MJ, Levin JM, Mendelson JH, Holman BL, Cohen BM, et al. Abnormal cerebral metabolism in polydrug abusers during early withdrawal: a 31P MR spectroscopy study. Magn Reson Med 1996 May;35(5):658-63.

(287) McKay S, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. Alteration of brain phospholipid metabolites in cocaine-dependent polysubstance abusers. Biol Psychiatry 1993 Aug 15;34(4):261-4.

(288) Alfonso G, García A. A2 Phospholipases: extended families and mecanisms of action. Repert Med Cir 2009;8(4):199-209.

(289) Kondziella D, Danielsen ER, Arlien-Soeborg P. Fatal encephalopathy after an isolated overdose of cocaine. BMJ Case Rep 2009;2009.

(290) Han JS, Mandell DM, Poublanc J, Mardimae A, Slessarev M, Jaigobin C, et al. BOLD-MRI cerebrovascular reactivity findings in cocaine-induced cerebral vasculitis. Nat Clin Pract Neurol 2008 Nov;4(11):628-32.

(291) Fredericks RK, Lefkowitz DS, Challa VR, Troost BT. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. Stroke 1991 Nov;22(11):1437-9.

(292) Bostwick DG. Amphetamine induced cerebral vasculitis. Hum Pathol 1981 Nov;12(11):1031-3.

(293) Cohle SD. Fatal coronary artery intimal hyperplasia due to amphetamine use. Cardiovasc Pathol 2013 May;22(3):e1-e4.

(294) Fiala M, Gan XH, Zhang L, House SD, Newton T, Graves MC, et al. Cocaine enhances monocyte migration across the blood-brain barrier. Cocaine's connection to AIDS dementia and vasculitis? Adv Exp Med Biol 1998;437:199-205.

(295) Gan X, Zhang L, Berger O, Stins MF, Way D, Taub DD, et al. Cocaine enhances brain endothelial adhesion molecules and leukocyte migration. Clin Immunol 1999 Apr;91(1):68-76.

(296) Su J, Li J, Li W, Altura BT, Altura BM. Cocaine induces apoptosis in cerebral vascular muscle cells: potential roles in strokes and brain damage. Eur J Pharmacol 2003 Dec 15;482(1-3):61-6.

(297) Hysek CM, Fink AE, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME. alpha(1)-Adrenergic receptors contribute to the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. J Clin Psychopharmacol 2013 Oct;33(5):658-66.

(298) Schindler CW, Thorndike EB, Blough BE, Tella SR, Goldberg SR, Baumann MH. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its main metabolites on cardiovascular function in conscious rats. Br J Pharmacol 2014 Jan;171(1):83-91.

(299) Simpson LL. The effect of behavioral stimulant doses of amphetamine on blood pressure. Arch Gen Psychiatry 1976 Jun;33(6):691-5.

(300) Wilson LD, Shelat C. Electrophysiologic and hemodynamic effects of sodium bicarbonate in a canine model of severe cocaine intoxication. J Toxicol Clin Toxicol 2003;41(6):777-88.

(301) Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. Neurology 2013 Jul 16;81(3):264-72.

(302) Xu G, Ma M, Liu X, Hankey GJ. Is there a stroke belt in China and why? Stroke 2013 Jul;44(7):1775-83.

(303) Love B, Biller J. Stroke in Children and Young Adults: Overview, Risk Factors, and Prognosis. 2nd edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.

(304) World Health Organization. WHO steps stroke manual: The WHO step wise approach to stroke surveillance. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2006.

(305) Public Health Agency of Canada. Tracking Heart Disease and Stroke in Canada. Stroke Highlights 2011. Public Health Agency of Canada 2011

(306) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013 Jan 1;127(1):143-52.

(307) Wolf PA. Contributions of the Framingham Heart Study to stroke and dementia epidemiologic research at 60 years. Arch Neurol 2012 May;69(5):567-71.

(308) Kleindorfer DO, Khoury J, Moomaw CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, et al. Stroke incidence is decreasing in whites but not in blacks: a population-based estimate of temporal trends in stroke incidence from the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Stroke 2010 Jul;41(7):1326-31.

(309) Ferri CP, Schoenborn C, Kalra L, Acosta D, Guerra M, Huang Y, et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 Oct;82(10):1074-82.

(310) Gomes J, Chalela JA. Stroke in the tropics. Semin Neurol 2005 Sep;25(3):290-9.

(311) Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological Factors of Stroke: A Survey of the Current Status in China. Journal of Stroke 2013;15(2):109-14.

(312) The Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). Stroke and its management in Australia: an update. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2013. Report No.: Cardiovascular disease series no. 37.

(313) Heuschmann PU, Di CA, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. Stroke 2009 May;40(5):1557-63.

(314) Stroke Association. Stroke statistics. stroke org uk 2013 January

(315) Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernandez-Perez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. Cerebrovasc Dis 2012;34(4):272-81.

(316) Diaz-Guzman J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera G, Fuentes B, Fernandez-Perez C, et al. Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study. Rev Neurol 2008 Dec 16;47(12):617-23.

(317) Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain. Clin Investig Arterioscler 2013 Nov;25(5):211-7.

(318) INE. Encuesta de morbilidad hospitalaria el Instituto Nacional de Estadística (INE). Instituto Nacional de Estadística (INE) . 2016. Instituto Nacional de Estadística (INE).
Ref Type: Online Source

(319) Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J 2011 Jun;32(11):1424-31.

(320) Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. World Neurosurg 2011 Dec;76(6 Suppl):S85-S90.

(321) Canadian Cardiovascular Society. HaSFoC&CfCDPaCC. The Growing Burden of Heart Disease and Stroke in Canada 2003. Ottawa: Heart and Stroke Foundation of Canada; 2003 May.

(322) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke 2013 March 27

(323) Organización Panamericana de la Salud (OPS). Salud en las Américas. Edición 2012. Washington: OPS; 2012. Report No.: No. 636.

(324) Leone T, Mladovsky C, Irwin R, Mossialos E. Health trends in tne EU. The London School of Economics and political science. European Commission DG Employment and Social Affairs.; 2010 Feb.

(325) Comité Técnico de Redacción del Ministerio de Sanidad y política Social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España.; 2009.

(326) Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Watanabe E, Bernheim SM, Phipps MS, et al. Predictors of Hospital Readmission After Stroke: A Systematic Review. Stroke 2010 Nov 1;41(11):2525-33.

(327) Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for stroke in U.S. hospitals, 1989-2009. NCHS Data Brief 2012 May;(95):1-8.

(328) Fang J, Alderman MH. Trend of stroke hospitalization, United States, 1988-1997. Stroke 2001 Oct;32(10):2221-6.

(329) Fang J, Alderman MH, Keenan NL, Croft JB. Declining US stroke hospitalization since 1997: National Hospital Discharge Survey, 1988-2004. Neuroepidemiology 2007;29(3-4):243-9.

(330) Australian Bureau of Statistics. Survey of Disability, Ageing and Carers. http://www.abs.gov.au/ausstats/ . 2013. Canberra, Australian Bureau of Statistics.
Ref Type: Online Source

(331) Mittmann N, Seung SJ, Hill MD, Phillips SJ, Hachinski V, Cote R, et al. Impact of disability status on ischemic stroke costs in Canada in the first year. Can J Neurol Sci 2012 Nov;39(6):793-800.

(332) Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011 Oct;21(10):718-79.

(333) Roper A SMA. Epilepsy and other seizures disorders. In: Roper A, Samuels MA, editors. Adams and Victor's Principles of Neurology.New York: McGraw-Hill; 2009.

(334) Casas-Fernández C. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Rev Neurol 2012;54(Supl 3):S7-S8.

(335) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1989;30:389-99.

(336) Yusta A. Convulsive seizures. Concept, classification and aetiology. Emergencias 2005;17:S68-S73.

(337) Yusta Izquierdo A. Convulsive seizures. Concept, classification and aetiology. Emergencias 2005;17:S68-S73.

(338) American Epilepsy Society. Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy. In: Bromfield EB CJSJ, editor.West Hartford: Michael A. Rogawski, M.D., Ph.D; 2006.

(339) Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. Acta Neurol Belg 2000 Dec;100(4):201-13.

(340) Choy-Kwong M, Lipton RB. Seizures in hospitalized cocaine users. Neurology 1989 Mar;39(3):425-7.

(341) Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. Neurotoxicology 1991;12(3):621-6.

(342) Lowenstein DH, Massa SM, Rowbotham MC, Collins SD, McKinney HE, Simon RP. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. Am J Med 1987 Nov;83(5):841-6.

(343) Karler R, Petty C, Calder L, Turkanis SA. Proconvulsant and anticonvulsant effects in mice of acute and chronic treatment with cocaine. Neuropharmacology 1989 Jul;28(7):709-14.

(344) Post RM, Weiss SR. Psychomotor stimulant vs. local anesthetic effects of cocaine: role of behavioral sensitization and kindling. NIDA Res Monogr 1988;88:217-38.

(345) Witkin JM, Baez M, Yu J, Barton ME, Shannon HE. Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT(7)) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. Epilepsy Res 2007 Jun;75(1):39-45.

(346) Sato T, Kitayama S, Morita K, Ikeda T, Dohi T. Changes in seizure susceptibility to local anesthetics by repeated administration of cocaine and nomifensine but not GBR12935: possible involvement of noradrenergic system. Jpn J Pharmacol 2000 Jul;83(3):265-8.

(347) Rolland B, Karila L, Geoffroy PA, Cottencin O. Shared vulnerability between seizures and psychosis in cocaine addiction? Epilepsy Behav 2011 Nov;22(3):596-8.

(348) Morita K, Hamamoto M, Arai S, Kitayama S, Irifune M, Kawahara M, et al. Inhibition of serotonin transporters by cocaine and meprylcaine through 5-TH2C receptor stimulation facilitates their seizure activities. Brain Res 2005 Sep 28;1057(1-2):153-60.

(349) Ritz MC, George FR. Cocaine-induced convulsions: pharmacological antagonism at serotonergic, muscarinic and sigma receptors. Psychopharmacology (Berl) 1997 Feb;129(4):299-310.

(350) Keating GL, Kuhar MJ, Rye DB. High dose CART peptide induces abnormal EEG activity and behavioral seizures. Neuropeptides 2008 Apr;42(2):199-204.

(351) Hunter RG, Vicentic A, Rogge G, Kuhar MJ. The effects of cocaine on CART expression in the rat nucleus accumbens: a possible role for corticosterone. Eur J Pharmacol 2005 Jul 4;517(1-2):45-50.

(352) Grupo de epilepsia de la SEN. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Sociedad Española de Neurología (SEN); 2012.

(353) World Health Organization. Neurological disorders. Public health challenges. Geneva: WHO Press; 2006.

(354) MMWR. Epilepsy in Adults and Access to Care. United States, 2010. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 Nov 16. Report No.: Nº45.

(355) World Health Organization. Epilepsy in the WHO European Region:Fostering Epilepsy Care in Europe. The Netherlands: Global Campaign Against Epilepsy; 2011.

(356) Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. Eur J Neurol 2005 Apr;12(4):245-53.

(357) Joint Epilepsy Council. Epilepsy prevalence, incidence and other statistics. Leeds: Joint Epilepsy Council of the UK and Ireland; 2011 Sep.

(358) Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. Epilepsia 2008;49 Suppl 1:8-12.

(359) Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. The Lancet . 22-7-2013.
Ref Type: Abstract

(360) Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. Epilepsia 2005;46 Suppl 11:54-61.

(361) Lindsten H, Nystrom L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population-based study. Epilepsia 2000 Nov;41(11):1469-73.

(362) Holmquist L, Russo A, Elixhauser A. Hospitalizations for Epilepsy and Convulsions, 2005. Healthcare cost and utilization project 2008 January

(363) Hunt JM. Reversing productivity losses from iron deficiency: the economic case. J Nutr 2002 Apr;132(4 Suppl):794S-801S.

(364) Sordo L, Indave BI, Degenhardt L, Barrio G, Kaye S, Ruiz-Perez I, et al. A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures. Drug Alcohol Depend 2013 Dec 15;133(3):795-804.

(365) Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. Drug Alcohol Depend 2014 Sep 1;142:1-13.

(366) Indave BI, Sordo L, Bravo MJ, Sarasa-Renedo A, Fernández-Balbuena S, de la Fuente L, et al. Risk of stroke in prescription and other amphetamine-type stimulants use: A systematic review. Drug and Alcohol Review. In press 2017.

(367) Vandenbroucke JP, von EE, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Ann Intern Med 2007 Oct 16;147(8):W163-W194.

(368) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guidelines developers´ handbook. Revised edition. Revised edition ed. Edinburg: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011.

(369) Wells B, Shea D, O´Conell J, Peterson V, Welch M, Lossos P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2008. Ottawa, Canada, Ottawa Hospital Research Institute. University of Ottawa.
Ref Type: Generic

(370) Degenhardt LJ, Calabria B, Nelson P. Methodology used in a systematic review of evidence on the prevalence of amphetamine use and dependence. NSW: National Drug and Alcohol Research Centre, editor. Illicit drugs discussion paper [No.13]. 2009. Sydney, National Drug and Alcohol Research Centre. The University of New South Wales.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)

(371) Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, Smith KR, Weber M, Bruce N. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ 2008 May;86(5):390-398C.

(372) Voss PH, Rehfuess EA. Quality appraisal in systematic reviews of public health interventions: an empirical study on the impact of choice of tool on meta-analysis. J Epidemiol Community Health 2013 Jan;67(1):98-104.

(373) Ng SK, Brust JC, Hauser WA, Susser M. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. Am J Epidemiol 1990 Jul;132(1):47-57.

(374) Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Villalbi JR, Espelt A, Neira M, et al. Estimating average alcohol consumption in the population using multiple sources: the case of Spain. Popul Health Metr 2016;14:21.

(375) Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

(376) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001 Aug 11;323(7308):334-6.

(377) Pallin DJ, Goldstein JN, Moussally JS, Pelletier AJ, Green AR, Camargo CA, Jr. Seizure visits in US emergency departments: epidemiology and potential disparities in care. Int J Emerg Med 2008 Jun;1(2):97-105.

(378) Vitale S, van de Mheen D. Illicit drug use and injuries: A review of emergency room studies. Drug Alcohol Depend 2006 Mar 15;82(1):1-9.

(379) Drug Abuse Warning Network. National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. DAWN Series D-35 2009;HHS PublicationNo. (SMA) 11-4659.

(380) Thundiyil JG, Kearney TE, Olson KR. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System. J Med Toxicol 2007 Mar;3(1):15-9.

(381) Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. Am J Emerg Med 1994 May;12(3):392-5.

(382) Gomez AM, Cuenca CC, Farfan SA, Villalba MV, del Toro CJ, Garcia CJ. Complications of intestinal transporting of cocaine packets. Study of 215 cases. Med Clin (Barc) 1998 Sep 26;111(9):336-7.

(383) Hoffman RS, Smilkstein MJ, Goldfrank LR. Whole bowel irrigation and the cocaine body-packer: a new approach to a common problem. Am J Emerg Med 1990 Nov;8(6):523-7.

(384) Klein C, Balash Y, Pollak L, Hiss J, Rabey MJ. Body packer: cocaine intoxication, causing death, masked by concomitant administration of major tranquilizers. Eur J Neurol 2000 Sep;7(5):555-8.

(385) Hayase T, Yamamoto Y, Yamamoto K. Behavioral effects of ketamine and toxic interactions with psychostimulants. BMC Neurosci 2006;7:25.

(386) Kaminski RM, Witkin JM, Shippenberg TS. Pharmacological and genetic manipulation of kappa opioid receptors: effects on cocaine- and pentylenetetrazol-induced convulsions and seizure kindling. Neuropharmacology 2007 Mar;52(3):895-903.

(387) Meehan SM, Schechter MD. Cocaethylene-induced kindling of seizure effects: cross-specificity with cocaine. Pharmacol Biochem Behav 1996 Jun;54(2):491-4.

(388) Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. In: Longo D, Fauchi A, Kasper D, Hauser SL, Jameson L, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles Practicesof Internal Medicine.New York: McGraw-Hill; 2011.

(389) Roper A SMA. Cerebrovascular Diseases. . In: Roper A SM, editor. Adams & Victor's Principles Of Neurology.New York: McGraw-Hill; 2001. p. 769-122.

(390) Daras M. Neurotoxity and Neuropathology Associated with Cocaine Abuse. Neurologic Complications of Cocaine. NIDA Research Monograph. 163, 50-51. 1996.
Ref Type: Generic

(391) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Cocaine and crack cocaine: a growing public heath issue. Lisboa: Publications Office of the European Union; 2007. Report No.: No 3.

(392) Schwartz RH, Luxenberg MG, Hoffmann NG. "Crack" use by American middle-class adolescent polydrug abusers. J Pediatr 1991 Jan;118(1):150-5.

(393) Moak DH, Anton RF. Alcohol-related seizures and the kindling effect of repeated detoxifications: the influence of cocaine. Alcohol Alcohol 1996 Mar;31(2):135-43.

(394) Angus-Leppan H. First seizures in adults. BMJ 2014 Apr 15;348.

(395) Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 2003;17(14):1013-30.

(396) Andrews P. Cocaethylene toxicity. J Addict Dis 1997;16(3):75-84.

(397) Adam A, Faouzi M, Yersin B, Bodenmann P, Daeppen JB, Bertholet N. Women and Men Admitted for Alcohol Intoxication at an Emergency Department: Alcohol Use Disorders, Substance Use and Health and Social Status 7 Years Later. Alcohol Alcohol 2016 Sep;51(5):567-75.

(398) McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Lesson of the week: intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. BMJ 2000 May 13;320(7245):1322-4.

(399) Suárez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 2006 Jan 26;354(4):387-96.

(400) Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. Postgrad Med J 2007 Jun;83(980):389-94.

(401) Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. Addiction 2006;101(12):1771-7.

(402) Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology 1998 Nov;9(6):596-600.

(403) Qureshi AI, Mohammad Y, Suri MF, Braimah J, Janardhan V, Guterman LR, et al. Cocaine use and hypertension are major risk factors for intracerebral hemorrhage in young African Americans. Ethn Dis 2001;11(2):311-9.

(404) Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. Arch Gen Psychiatry 2007 Apr;64(4):495-502.

(405) Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. J Epidemiol Community Health 2004 Aug;58(8):635-41.

(406) Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. Stroke Res Treat 2011;2011:209370.

(407) Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, et al. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. Stroke 2003 Jun;34(6):1375-81.

(408) Martin-Schild S, Albright KC, Hallevi H, Barreto AD, Philip M, Misra V, et al. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. Stroke 2010;41(4):680-4.

(409) Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. Stroke 2005;36(9):1881-5.

(410) Qureshi AI, Akbar MS, Czander E, Safdar K, Janssen RS, Frankel MR. Crack cocaine use and stroke in young patients. Neurology 1997 Feb;48(2):341-5.

(411) Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2001 Sep;49(3):607-12.

(412) Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. N Engl J Med 1992 Mar 12;326(11):733-6.

(413) Weisner C, Schmidt L, Tam T. Assessing bias in community-based prevalence estimates: towards an unduplicated count of problem drinkers and drug users. Addiction 1995 Mar;90(3):391-405.

(414) Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol 2010 Nov;9(11):1085-96.

(415) National Institute on Drug Abuse. Drug Use Among Racial/Ethnic Minorities. Rockville, Mariland: National Institutes of Health. National Institute of Drug Abuse (NIDA). NIH Publication No.98-3888; 1998.

(416) Kashner TM. Agreement between administrative files and written medical records: a case of the Department of Veterans Affairs. Med Care 1998 Sep;36(9):1324-36.

(417) Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. Health Serv Res 2008 Aug;43(4):1424-41.

(418) Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. Stroke 2007 Nov;38(11):2979-84.

(419) Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol Assess 2010 Feb;14(8):iii, ix-iii,193.

(420) Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. AIDS Educ Prev 1997 Feb;9(1 Suppl):15-21.

(421) Higgins J. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. 5.1 ed. 2011.

(422) Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. Int J Stroke 2014 Jan;9(1):6-18.

(423) Kim JS. Stroke in Asia: a global disaster. Int J Stroke 2014 Oct;9(7):856-7.

(424) Karp DN, Wolff CS, Wiebe DJ, Branas CC, Carr BG, Mullen MT. Reassessing the Stroke Belt: Using Small Area Spatial Statistics to Identify Clusters of High Stroke Mortality in the United States. Stroke 2016 Jul;47(7):1939-42.

(425) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):407-15.

(426) Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA 2011;306(24):2673-83.

(427) Holick CN, Turnbull BR, Jones ME, Chaudhry S, Bangs ME, Seeger JD. Atomoxetine and cerebrovascular outcomes in adults. J Clin Psychopharmacol 2009 Oct;29(5):453-60.

(428) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. New Engl J Med 2000;343(25):1826-32.

(429) Yoon BW, Bae HJ, Hong KS, Lee SM, Park BJ, Yu KH, et al. Phenylpropanolamine contained in cold remedies and risk of hemorrhagic stroke. Neurology 2007;68(2):146-9.

(430) Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. AJP 2012;169(2):178-85.

(431) Zazulia AR, Markham J, Powers WJ. Cerebral Blood Flow and Metabolism in Human Cerebrovascular Disease. In: Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, Kummer Rv, editors. Stroke (Fifth Edition).Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 44-67.

(432) Yasaka M, Masuda J, Ogata J, Yamaguchi T. Moyamoya Disease. In: Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, Kummer Rv, editors. Stroke (Fifth Edition).Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 703-19.

(433) Stapf C, Mohr JP, Hartmann A, Mast H, Khaw A, Choi JH, et al. Arteriovenous Malformations and Other Vascular Anomalies. Stroke (Fifth Edition).Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 616-42.

(434) Ransom BR, Goldberg MP, Baltan S. Molecular Pathophysiology of White Matter Anoxic-Ischemic Injury. In: Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, Kummer Rv, editors. Stroke (Fifth Edition).Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 122-37.

(435) Miller AA, Sobey CG. Vascular Biology and Atherosclerosis of Cerebral Arteries. In: Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, Kummer Rv, editors. Stroke (Fifth Edition).Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 3-15.

(436) Kim H, Pawlikowska L, Young WL. Genetics and Vascular Biology of Brain Vascular Malformations. In: Wolf PA, Grotta JC, Moskowitz MA, Mayberg MR, Kummer Rv, editors. Stroke (Fifth Edition).Saint Louis: W.B. Saunders; 2011. p. 169-86.

(437) Caplan LR, Arenillas J, Cramer SC, Joutel A, Lo EH, Meschia J, et al. Stroke-related translational research. Arch Neurol 2011 Sep;68(9):1110-23.

(438) Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Hemostatic and inflammatory risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled cohort. Stroke 2008 Aug;39(8):2268-73.

(439) Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, Sobey CG, Taylor SM, Arumugam TV. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. Mol Neurodegener 2011 Jan 25;6(1):11.

(440) Hajat C, Dundas R, Stewart JA, Lawrence E, Rudd AG, Howard R, et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups. Stroke 2001 Jan;32(1):37-42.

(441) Hodgkins P, Montejano L, Sasane R, Huse D. Cost of illness and comorbidities in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. Prim Care Companion CNS Disord 2011;13(2).

(442) McClernon FJ, Kollins SH. ADHD and smoking: from genes to brain to behavior. Ann N Y Acad Sci 2008 Oct;1141:131-47.

(443) Derby LE, Myers MW, Jick H. Use of dexfenfluramine, fenfluramine and phentermine and the risk of stroke. Br J Clin Pharmacol 1999;47(5):565-9.

(444) Fleming GA. The FDA, regulation, and the risk of stroke. N Engl J Med 2000 Dec 21;343(25):1886-7.

(445) Stier BG, Hennekens CH. Phenylpropanolamine and hemorrhagic stroke in the Hemorrhagic Stroke Project: a reappraisal in the context of science, the Food and Drug Administration, and the law. Ann Epidemiol 2006 Jan;16(1):49-52.

(446) Morgenstern LB, Viscoli CM, Kernan WN, Brass LM, Broderick JP, Feldmann E, et al. Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke. Neurology 2003 Jan 14;60(1):132-5.

(447) Arauz A, Velasquez L, Cantu C, Nader J, Lopez M, Murillo L, et al. Phenylpropanolamine and intracranial hemorrhage risk in a Mexican population. Cerebrovasc Dis 2003;15(3):210-4.

(448) Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. Drug Alcohol Depend 2014 Oct 1;143:11-21.

(449) Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, et al. Amphetamines, Atomoxetine and the Risk of Serious Cardiovascular Events in Adults. Plos One 2013;8(1).

(450) Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. Drug Alcohol Depend 2014 Sep 1;142:1-13.

(451) Kalapatapu RK, Sullivan MA. Prescription Use Disorders in Older Adults. Am J Addict 2010;19(6):515-22.

(452) Sánchez-Niubo A, Sordo L, Fortiana J, Brugal MT, Domingo-Salvany A. Incidence trends of cannabis and cocaine use from periodic Spanish general population surveys: effect of standardizing results by age structure. Addiction 2013.

(453) Wu LT, Blazer DG. Illicit and nonmedical drug use among older adults: a review. J Aging Health 2011 Apr;23(3):481-504.

(454) Meehan SM, Schechter MD. Cocaethylene-induced kindling of seizure effects: cross-specificity with cocaine. Pharmacol Biochem Behav 1996 Jun;54(2):491-4.

(455) Freud S. Escritos sobre la cocaína. Anagrama; 2006.

(456) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Statistical bulletin 2016. Reitox network of focal points 2016 May

(457) Mendelson J, Mello N. Cocaine and other commonly abused drugs. In: Braunwald E., Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison Medicina Interna. 17 ed. New York: McGraw-Hill; 2009.

(458) Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. PLOS Medicine 2005 Aug 30;2(8):e124.

(459) Maclure M. The Case-Crossover Design: A Method for Studying Transient Effects on the Risk of Acute Events. American Journal of Epidemiology 1991 Jan 15;133(2):144-53.

(460) Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. WHO Discussion Paper. Geneva: World Health Organitation (WHO); 2006.

(461) Rosenbaum P. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;70(1):41-55.

(462) Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res 2011 May 8;46(3):399-424.

(463) Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 2006 Jan 26;354(4):353-65.

(464) Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Propensity Score Methods for Creating Covariate Balance in Observational Studies. Revista Española de Cardiología (English Edition) 2011;64(10):897-903.

(465) Greenland S, Robins JM, Pearl J. Confounding and Collapsibility in Causal Inference. Statist Sci 1999;29-46.

(466) Martens EP, Pestman WR, de BA, Belitser SV, Klungel OH. Instrumental variables: application and limitations. Epidemiology 2006 May;17(3):260-7.